

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/17652
C07D 271/06, 413/04, 413/12, 451/06, 471/08, A61K 31/41 // (C07D 471/08, 221:00, 209:00)		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. April 1998 (30.04.98)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP97/05693	
(22) Internationales Anmeldedatum:	15. Oktober 1997 (15.10.97)	
(30) Prioritätsdaten:	196 43 037.2	18. Oktober 1996 (18.10.96) DE
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ SG US</i>): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) Anmelder (<i>nur für AU CA GB IE NZ SG</i>): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BRENNER, Michael [DE/DE]; Friedhofstrasse 9, D-55411 Bingen am Rhein (DE). MAIER, Roland [DE/DE]; Bodelschwinghstrasse 39, D-88400 Biberach an der Riss 1 (DE). WIENRICH, Marion [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer-Winter-Hohl 8b, D-55268 Nieder-Olm (DE). PALLUK, Rainer [DE/DE]; Dammstrasse 21, D-55411 Bingen am Rhein (DE).		<i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: OXADIAZOLES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: OXADIAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

**(57) Abstract**

The invention concerns oxadiazole derivatives of general formula (I) in which X, Y, Z and R¹ have the definitions given in the description and the claims. The invention further concerns processes for preparing these substances and their use as medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), wobei X, Y, Z und R¹ wie in der Beschreibung und in den Ansprüchen dargelegt definiert sind, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

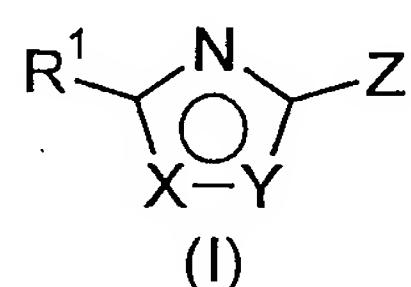
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

OXADIAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die Erfindung betrifft neue Oxadiazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie
5 deren Verwendung als Arzneimittel.

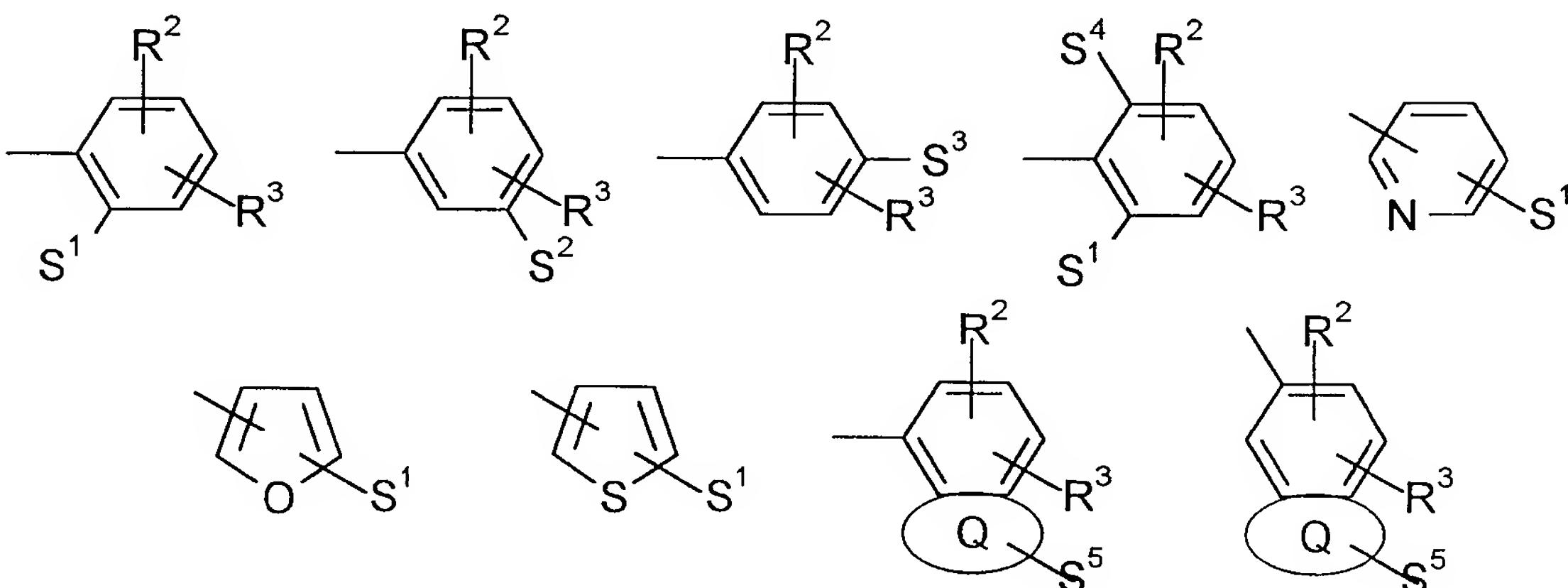
Die neuen Oxadiazol-Derivate besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)



10 worin

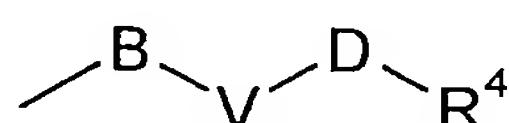
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig
Sauerstoff oder Stickstoff sind;

15 Z ein Rest der Formel



worin

20 S¹ und S² ein Rest der Formel



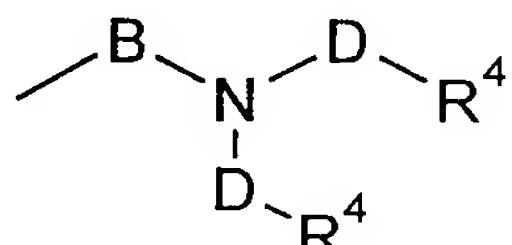
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und
B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-, C₂-C₁₀-
25 Alkenylen- oder C₂-C₁₀-Alkinylen-Brücke repräsentieren können, die
jeweils ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, C₆-C₁₀-Aryl,
-COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸,
-CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷,
-NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷,
-OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen,
30 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann;

2
S¹ und S² ein Rest der Formel



worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl-, C₅-C₆-Cycloalkenyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die jeweils ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, -CN, -CHO, -COR⁸, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷ oder Halogen substituiert sein kann,

5
S¹ und S² ein Rest der Formel



10

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

15
S¹ und S² ein Rest der Formel



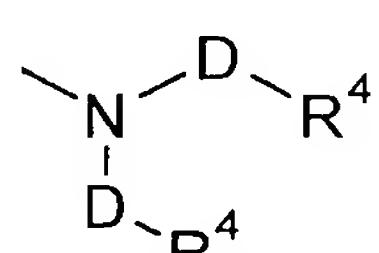
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

20
S¹ und S² ein Rest der Formel



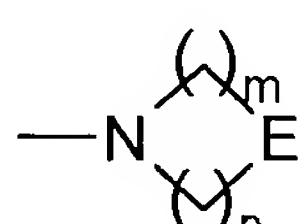
wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

25
S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S¹ und S² ein Rest der Formel



30
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2), wobei der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷ oder einen oder mehrere

3

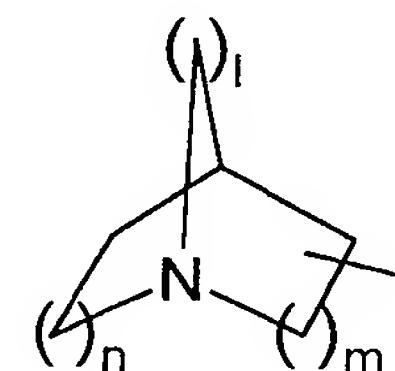
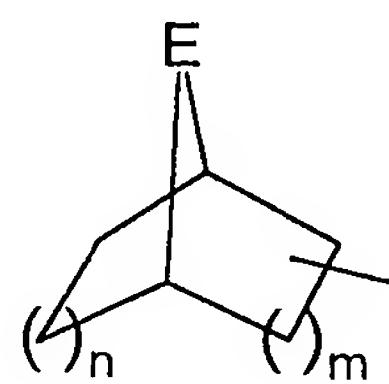
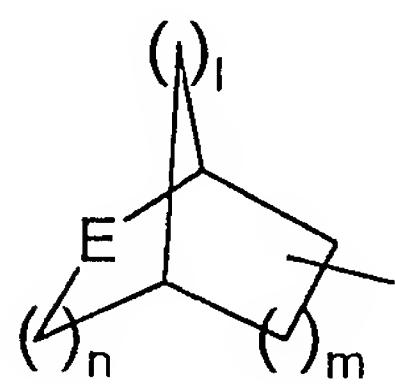
C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Reste;

S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und
W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷,
C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest
der Formel

10

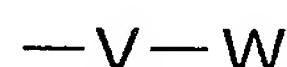


15

sein kann, in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und
n,m, I = 0,1 oder 2 sein können, oder
W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein
oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder
Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-
Alkyl substituiert sein kann;

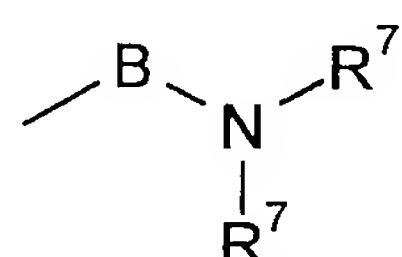
20

S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

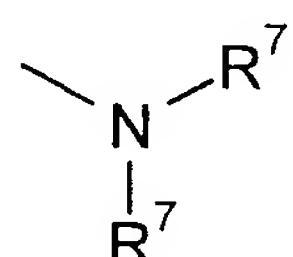
S¹ und S² ein Rest der Formel



25

wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste
R⁷ gleich oder verschieden sein können,

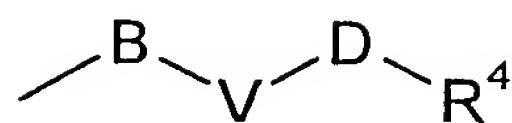
S¹ und S² ein Rest der Formel



30

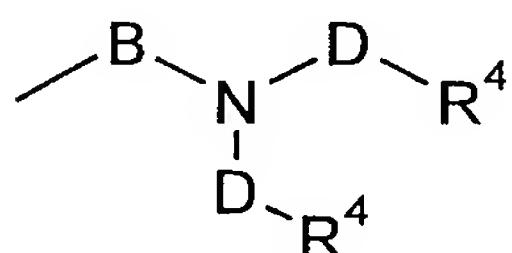
wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

4
S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

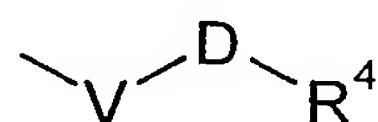
5 S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

10

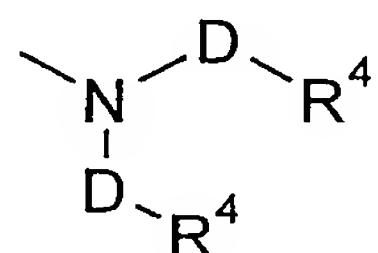
S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

15

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

20

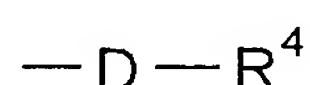
Q

einen ankondensierten, einfach oder mehrfach ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert sein kann;

25

S⁵

ein Rest der Formel



30

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹

Wasserstoff, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷,

5

-COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,

5

R¹

Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch einen Rest der Formel

15



wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen, substituiert sein kann,

20

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel

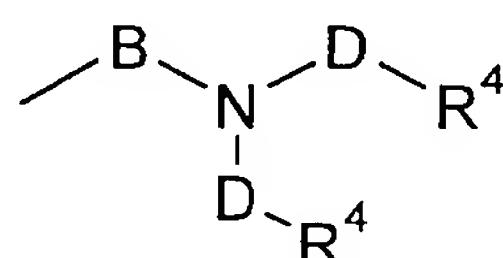


substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

30

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

35

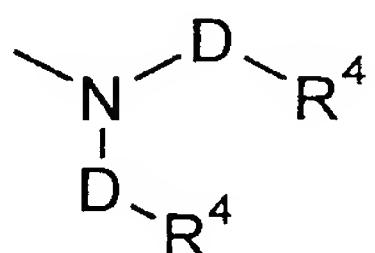
R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



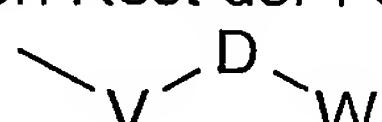
5 substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



10 substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



15 substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

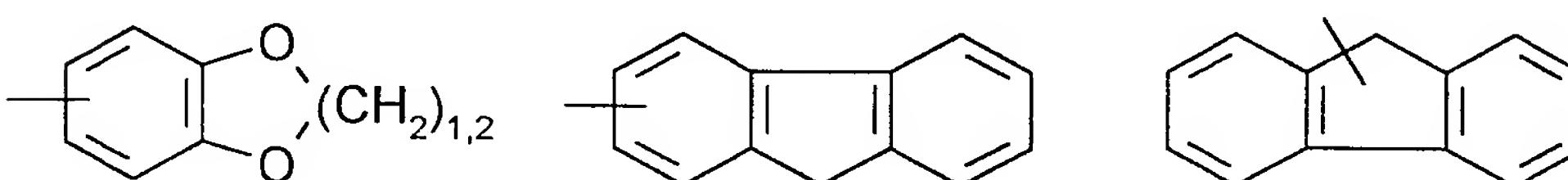


20 substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

R¹ Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆-

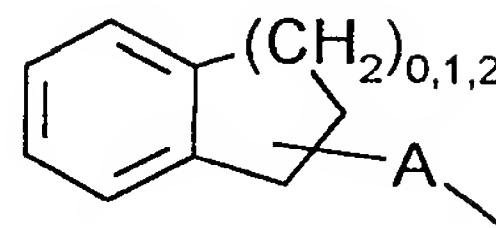
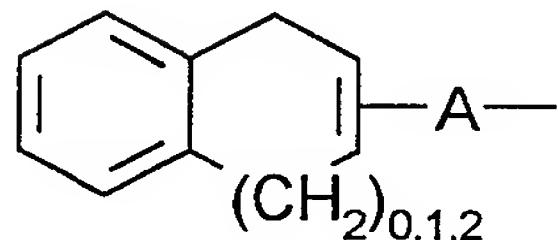
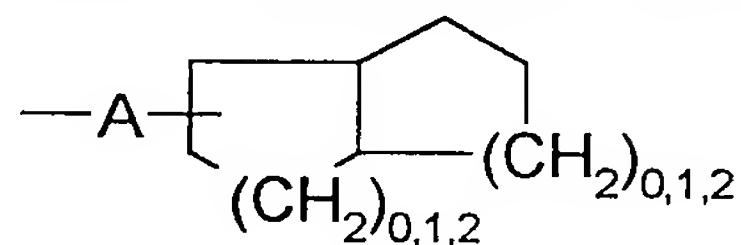
25 alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶,

- R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest
 gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1
 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt
 5 einen - der Reste -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶,
 -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶,
 -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷,
 -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H,
 -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan,
- 10 R¹ einen Rest der Formel
 M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₂-C₆-
 Alkenyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl, M-NH-
 CO-C₁-C₆-Alkenyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl, M-C₂-C₆-Alkenylen-
 15 oder M-C₂-C₆-Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6
 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome
 aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und
 gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl,
 substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl,
 20 Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal,
 Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂-R⁷
 25 oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷,
 30 -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸,
 -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶,
 -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷,
 -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder
 35 1,3-Dioxan substituiert ist,
- R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter
 Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt
 Dicyclopromylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,
- R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



R¹

ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinyle mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,

R¹

ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

10

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können

Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷, COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch

15

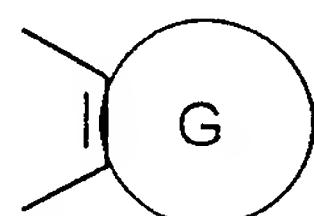
-CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder

20

R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenoxy,

R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel

25



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert ist;

- 5 R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 10 R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 15 R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenoxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 20 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 25 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 30 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 35 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

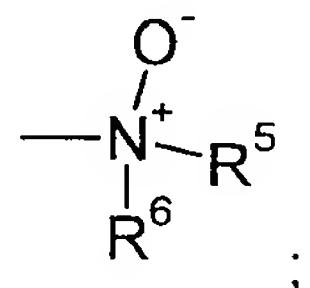
10

⁵ R⁴ ein C₁-C₁₀-Alkyloxy-, C₂-C₁₀-Alkenyloxy- oder C₂-C₁₀-Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

¹⁰ R⁴ C₃-C₈-Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch = O, -OR⁷ oder OCOR⁷ substituiert ist,

R⁴ ein Amin der Formel NR⁵R⁶,

¹⁵ R⁴ ein N-Oxid der Formel



²⁰ R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,

²⁵ R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann;

³⁰ R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,

5 R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann, oder

10 R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann
- (CH₂)_n-Phenyl, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_nNH-C₁-C₄-Alkyl, -(CH₂)_n-N(C₁-C₈-Alkyl)₂, -(CH₂)_n-NHCOOR⁷ (n = 1, 2, 3, 4,),
15 Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₂-R⁷, = O oder ein Ketal - bevorzugt -O-CH₂-CH₂-O-;

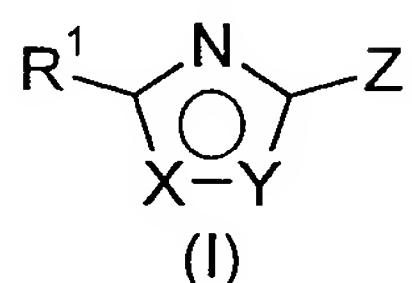
20 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃;

25 R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₆-Cycloalkyl;

30 R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

12

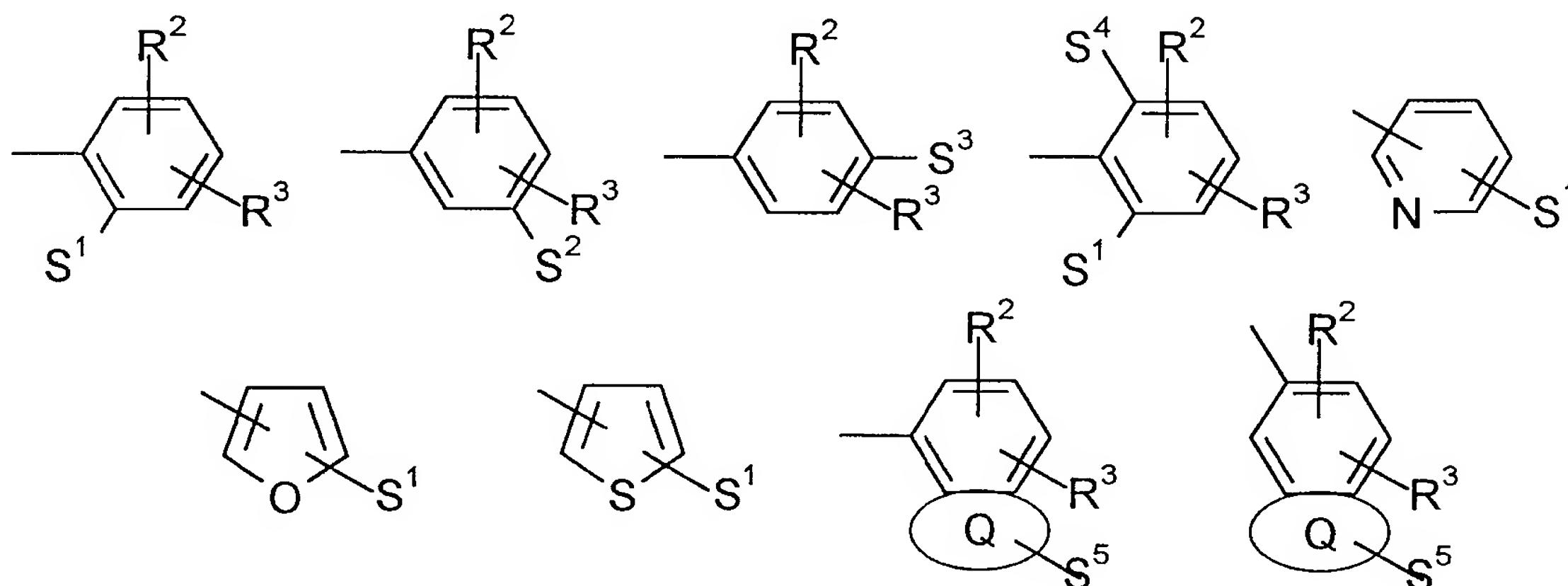
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 worin

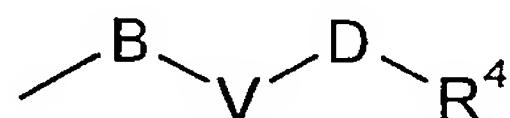
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

10 Z ein Rest der Formel



worin

15 S¹ und S² ein Rest der Formel



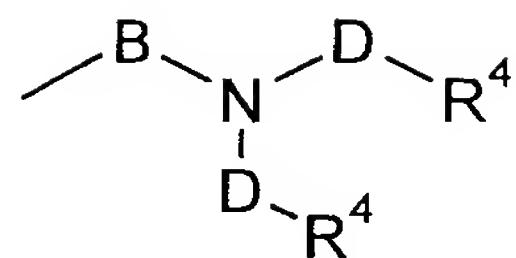
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die jeweils durch =O, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

S¹ und S² ein Rest der Formel



worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

13

S¹ und S² ein Rest der Formel

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5

S¹ und S² ein Rest der Formel

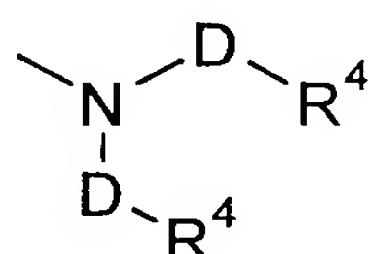
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

10

S¹ und S² ein Rest der Formel

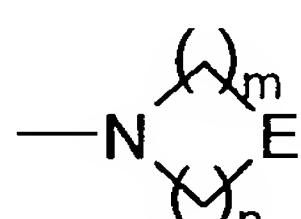
wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

15

S¹ und S² ein Rest der Formel

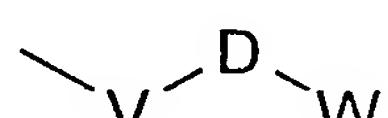
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

20

S¹ und S² ein Rest der Formel

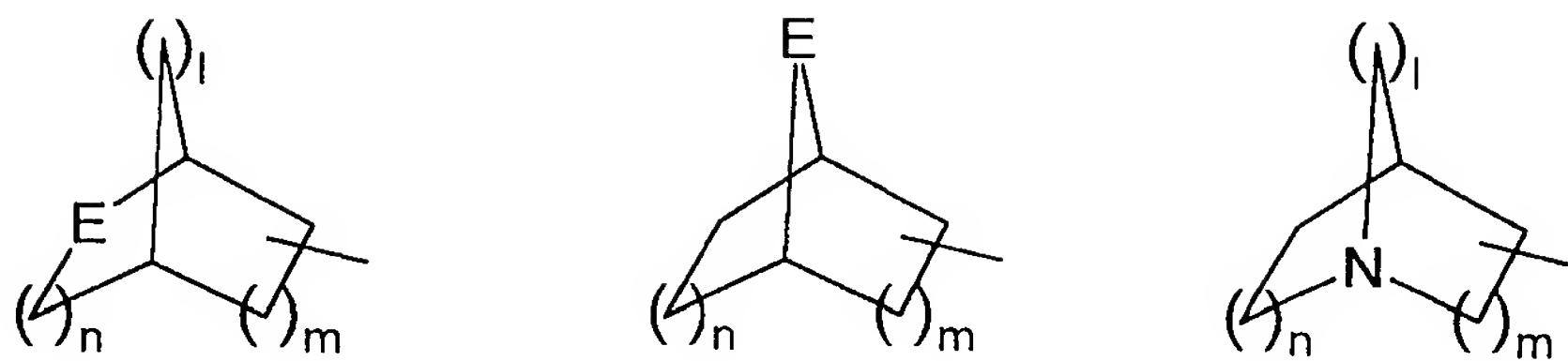
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

25

S¹ und S² ein Rest der Formel

30

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest der Formel

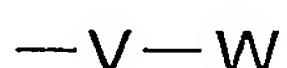


sein kann, wobei E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet, n,m, I = 5
0,1 oder 2 sein können,

oder

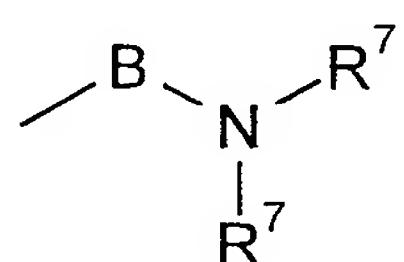
W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein
oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder
10 Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-
Alkyl substituiert sein kann;

S¹ und S² ein Rest der Formel



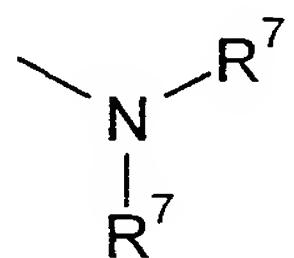
wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste
20 R⁷ gleich oder verschieden sein können,

S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

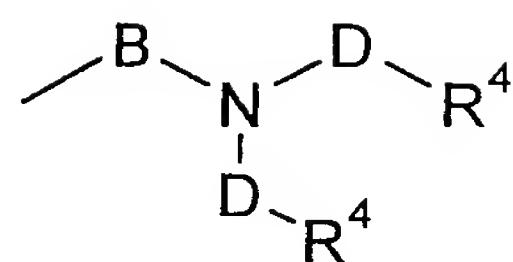
25

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

15

 S^3 und S^4 ein Rest der Formel

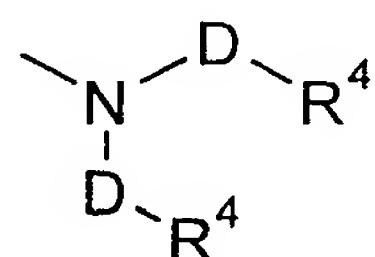
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,

5

 S^3 und S^4 ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

10

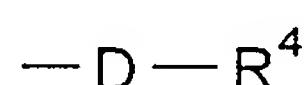
 S^3 und S^4 ein Rest der Formel

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;

15

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5, 6 oder 7-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR^7 , NR^5R^6 , Halogen, CN, Nitro, CF_3 , $COOR^7$, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

20

 S^5 ein Rest der Formel

25

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

30

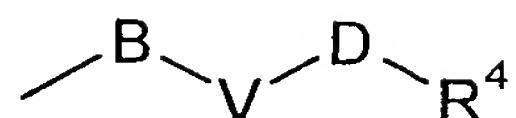
R^1 Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch - OR^7 , - NR^5R^6 , Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, - $COOR^7$ substituiert sein kann,

35

R^1 Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, - CF_3 , - $CR^7=NOR^7$ (wobei die Reste R^7 gleich oder verschieden sein können), - NR^5R^6 , - NO_2 , - OR^7 oder durch

16

einen Rest der Formel



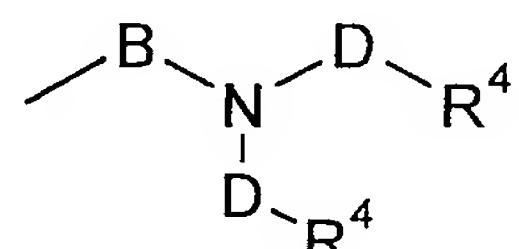
wobei B, V und D die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
5 substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



10 substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



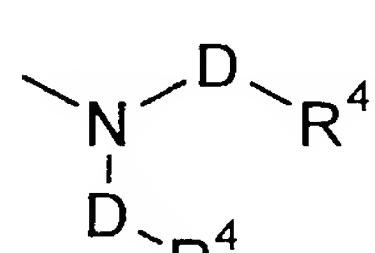
15 substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

20 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

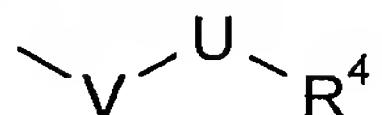
25 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und
30 die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel

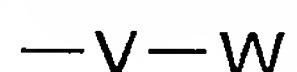


substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

5

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel

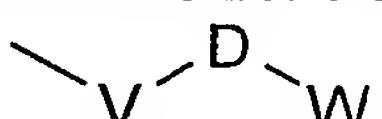


substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

10

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

15

R¹

Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₄-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷,

20

R¹

einen Rest der Formel

M-, M-C₁-C₄-Alkyl-, M-C₂-C₄-Alkenyl- oder M-C₂-C₄-Alkinyl-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -OR⁷, -NR⁵R⁶, oder =O substituiert sein kann,

25

R¹

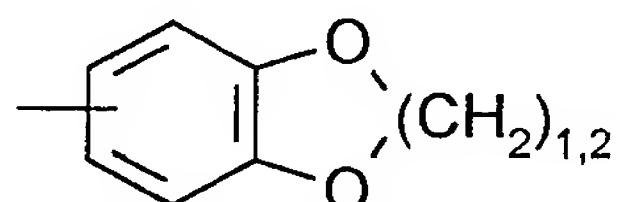
C₃-C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert ist, wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,

30

R¹

ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

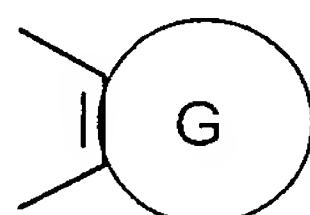
R¹ ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Methoxy substituierter Rest der Formel



5

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, bevorzugt Methyloxy, C₁-C₄-Alkyl,

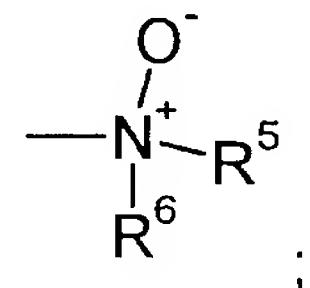
10 R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



15 wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

R⁴ OR⁷, CN oder NR⁵R⁶;

R⁴ ein N-Oxid der Formel



20

R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

25

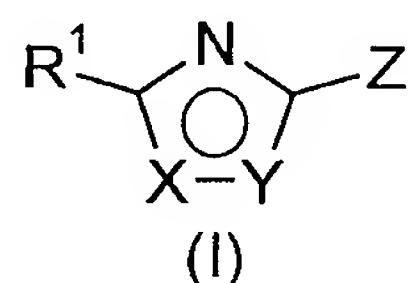
R⁵ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

30

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

- 5 R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder
- 10 R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch Benzyl oder durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann;
- 15 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert durch OH, Methoxy oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, substituiert sein kann;
- 20 R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;
- 25 R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

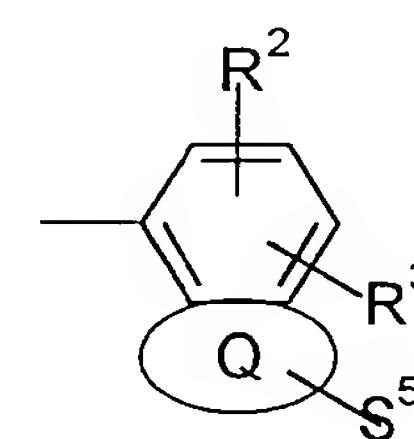
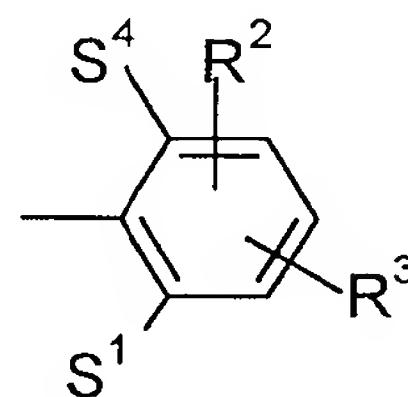
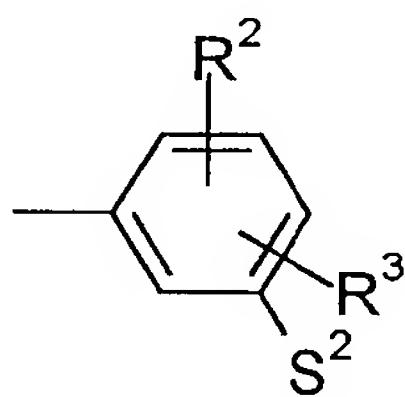
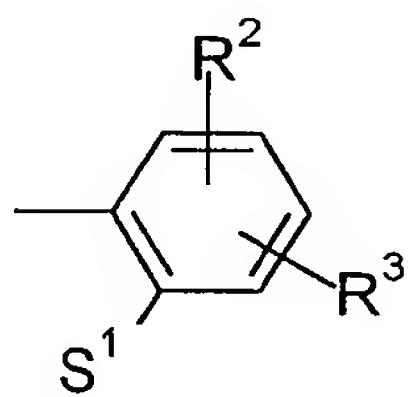
Besonders bevorzugt sind Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



5 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

10 Z ein Rest der Formel



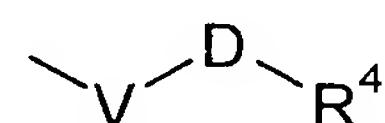
worin

15 S¹ ein Rest der Formel



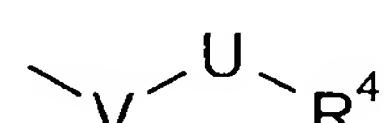
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die durch =O, -OR⁷, Phenyl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

20 S¹ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

25 S¹ ein Rest der Formel

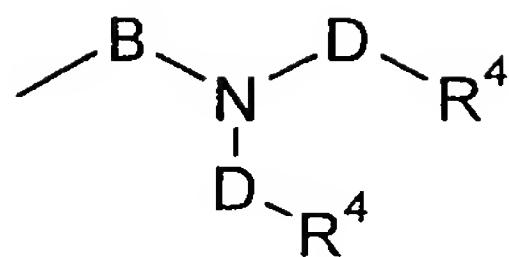


worin V die zuvor genannte Bedeutung aufweisen kann und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder Phenyl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

21

S¹

ein Rest der Formel

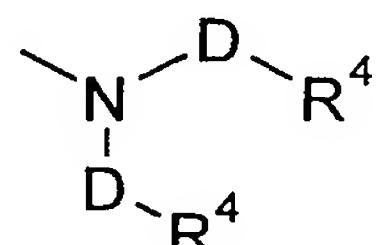


wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5

S¹

ein Rest der Formel

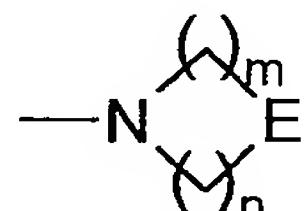


10

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S¹

ein Rest der Formel



15

in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

15

S¹

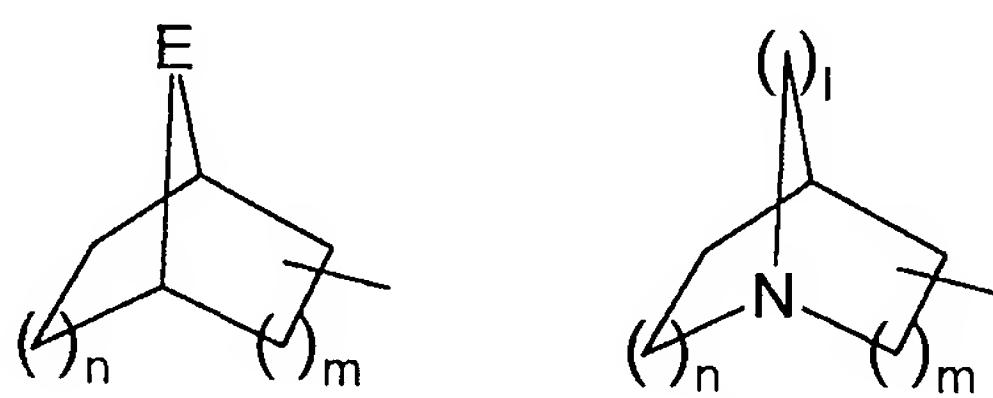
ein Rest der Formel



20

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest der Formel

25



sein kann, wobei E Sauerstoff oder NR⁷ bedeutet, n,m, I = 0,1 oder 2 sein können, oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder

Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

S¹ ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S² ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

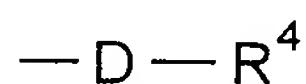
S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

20 Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5 oder 6-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

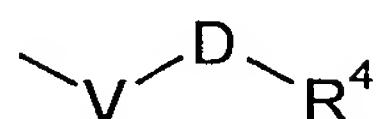
25 S⁵ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

30 R¹ Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NMe₂, NEt₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



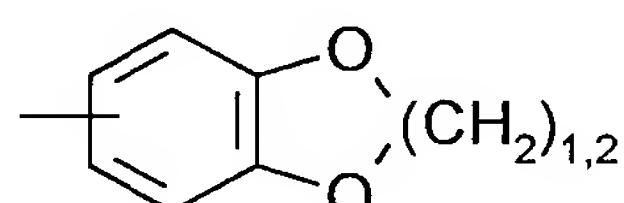
substituiert ist, mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,

R¹ ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein kann,

R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert sind,

R¹ Norbornan, Norbornen, Dicyclopropylmethyl, Adamantan oder Noradamantan, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,

R¹ ein Rest der Formel



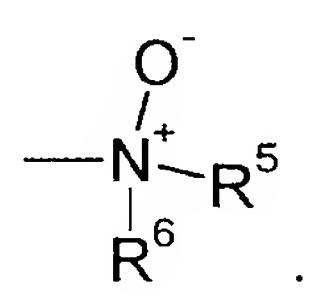
R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Methoxy oder Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

R⁴ Hydroxy, CN oder NR⁵R⁶;

R⁴ ein N-Oxid der Formel



R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

oder

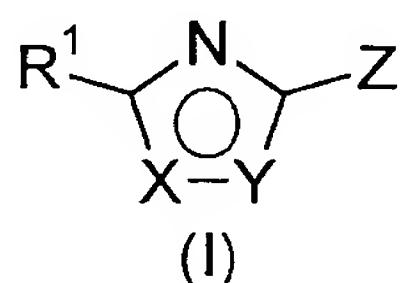
R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus ein oder mehrfach durch Methyl substituiert sein kann;

5

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃,
10 bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

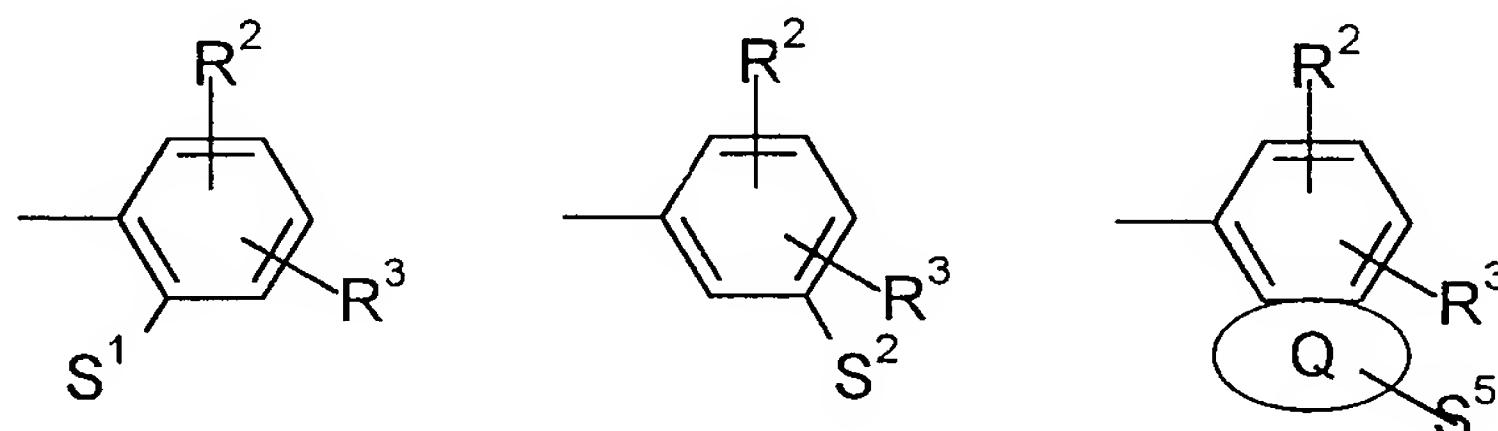


20

worin

25

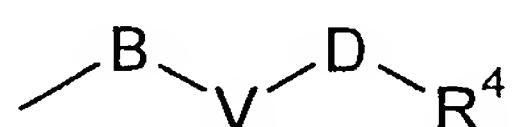
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,
Z ein Rest der Formel



worin

30

S¹ ein Rest der Formel



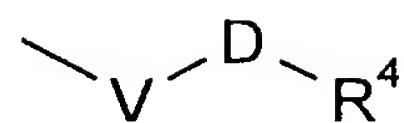
35

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet, B -CH₂- ist und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

25

S¹

ein Rest der Formel



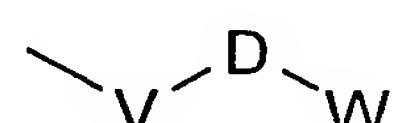
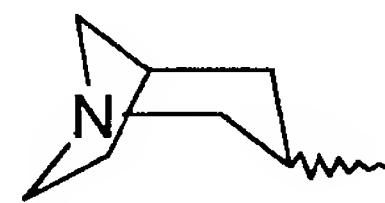
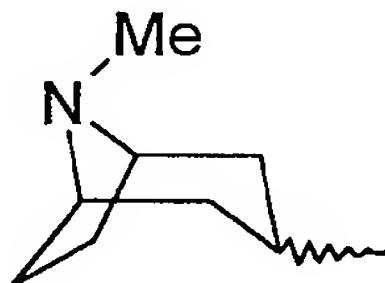
worin V und D die zuvor genannte Bedeutung aufweisen,

5 S¹

Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹

ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein
10 gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierter Rest der Formel

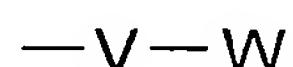
sein kann,

15

oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der
gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;20 S¹

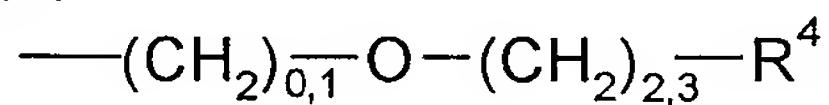
ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S²

ein Rest der Formel



25

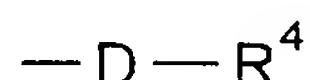
Q

ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigten 5 oder 6-
gliedriger Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff,
Stickstoff oder Schwefel enthalten kann;

30

S⁵

ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

35

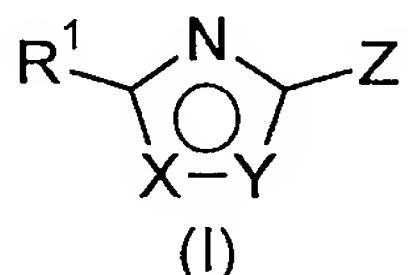
- 5 R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NMe₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,
- 10 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel
 —O—(CH₂)_{2,3}—R⁴
 substituiert ist,
- 15 R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,
- 20 R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,
- 25 R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;
- 30 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;
- 35 R³ Wasserstoff;
- 40 R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
- 45 R⁴ CN, NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel

$$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ \text{—N}^+ \text{—} \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$$
;
- 50 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
- 55 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
- 60 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

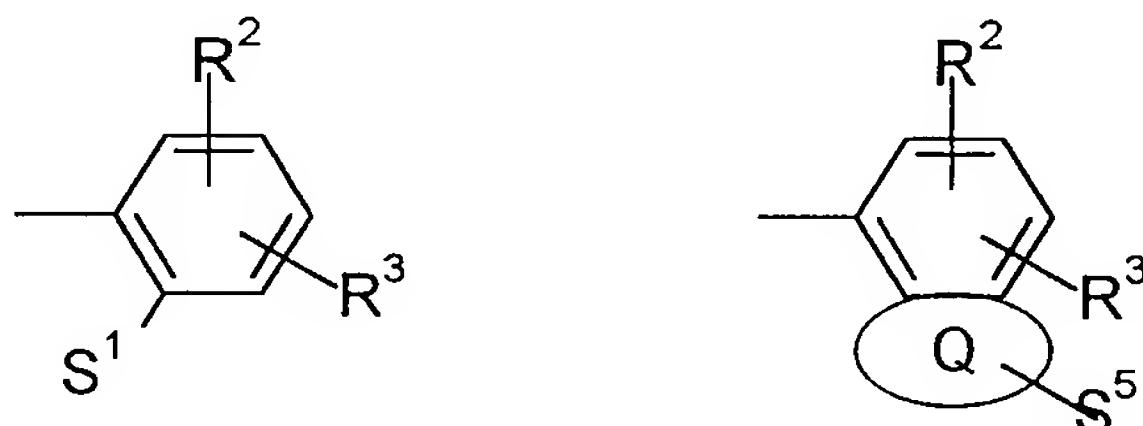
Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 worin

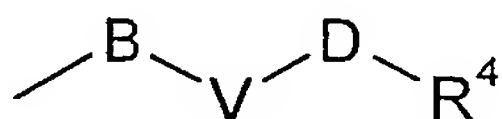
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

15 Z ein Rest der Formel



worin

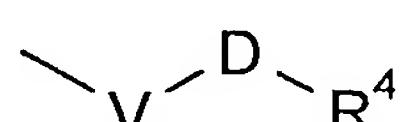
20 S¹ ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet, B -CH₂- ist und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

25

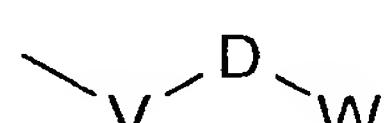
s^1 ein Rest der Formel



worin V und D die zuvor genannte Bedeutung aufweisen.

³⁰ S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

s1 ein Best der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierter Rest der Formel



sein kann,

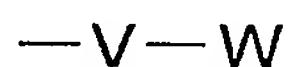
5

oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

10 S¹

ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

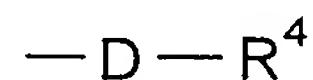
15 Q

ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5 oder 6-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann;

15

S⁵

ein Rest der Formel



20

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

25

R¹

Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NMe₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹

Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

30

R¹

Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹

-CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

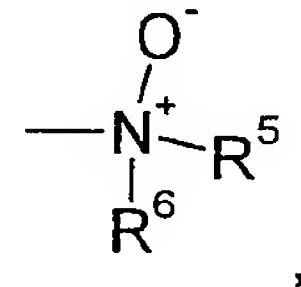
35

R²

Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

R⁴ CN, NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel



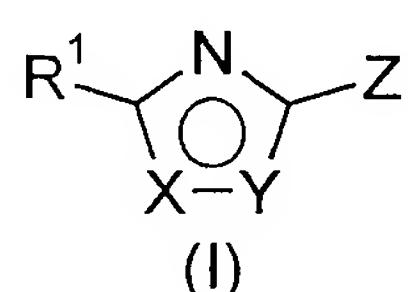
N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

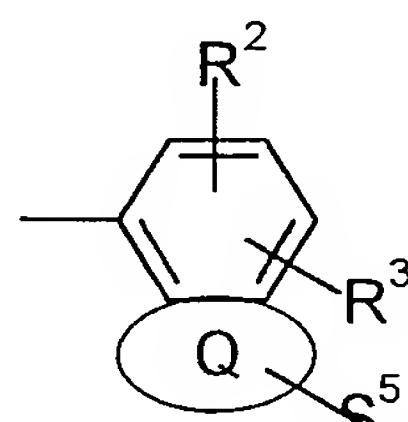
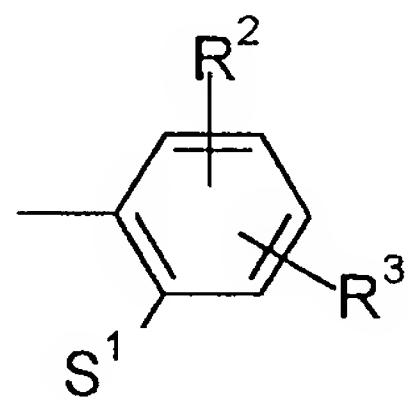
Ferner sind von großem Interesse Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

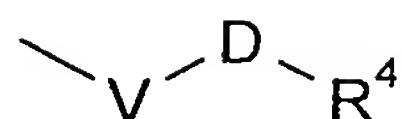
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

Z ein Rest der Formel



worin

30

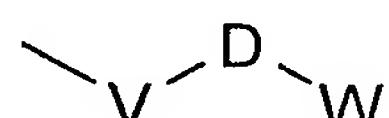
S¹ ein Rest der Formel

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

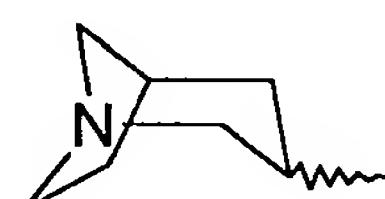
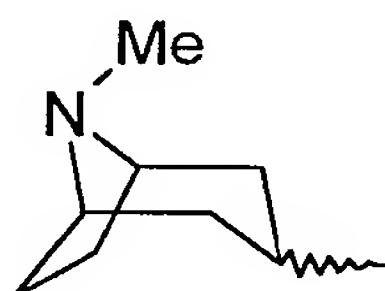
5

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

10

S¹ ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein Rest der Formel

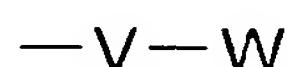


15

oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

20

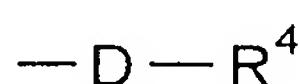
S¹ ein Rest der Formel

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

25

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

30

S⁵ ein Rest der Formel

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

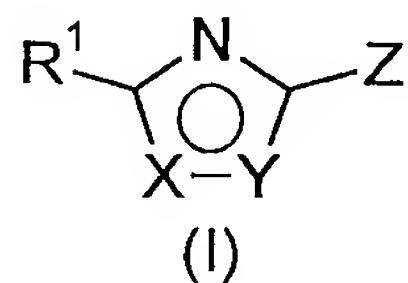
35

R¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, -CF₃ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

- R¹ Furan, Thiophen oder Pyridin, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können;
- 5 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methyloxy oder Hydroxy;
- R³ Wasserstoff;
- R⁴ NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel
- $$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ \text{---N}^+ \text{---R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array},$$
- 10 R⁴ N-Morpholiny, N-Pyrrolidiny, N-Piperidiny, N-Piperaziny, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
- R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;
- 15 R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;
- R⁷ Wasserstoff; Methyl oder Ethyl, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
20 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

32

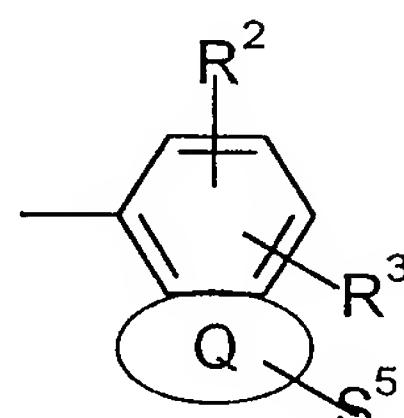
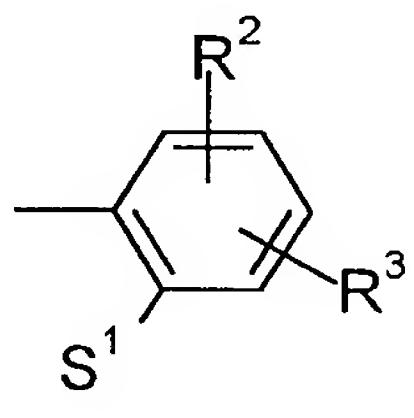
Besondere Bedeutung haben ferner die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind;

10 Z ein Rest der Formel



worin

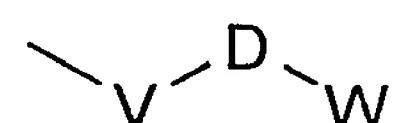
15 S¹ ein Rest der Formel



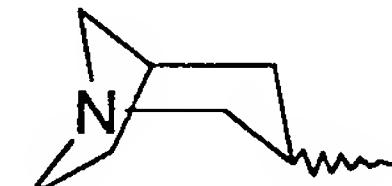
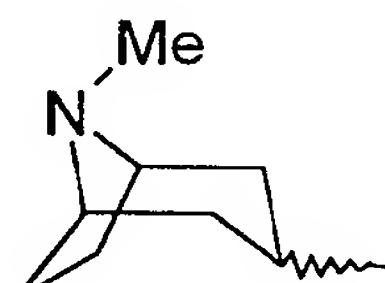
worin V Sauerstoff bedeutet und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

20 S¹ N-Piperazinyl, 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und
25 W ein Rest der Formel



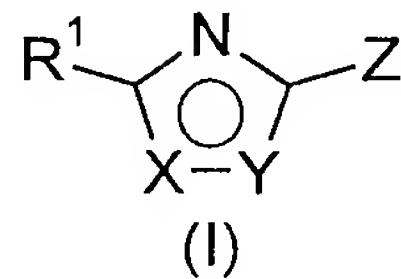
oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

- S1 ein Rest der Formel
—V—W
wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;
- 5 Q ein ankondensierter, einfacher oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der als Heteroatom Sauerstoff enthält;
- S5 ein Rest der Formel
—D—R⁴
10 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;
- R1 Phenyl, das ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, -CF₃, Hydroxy, Methyloxy oder Ethyloxy substituiert sein kann,
- 15 R1 Furan, Thiophen oder Pyridin;
- R2 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;
- 20 R3 Wasserstoff;
- R4 NR⁵R⁶,
- 25 R4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl oder 4-Methylpiperazin-1-yl;
- R5 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;
- 30 R6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

34

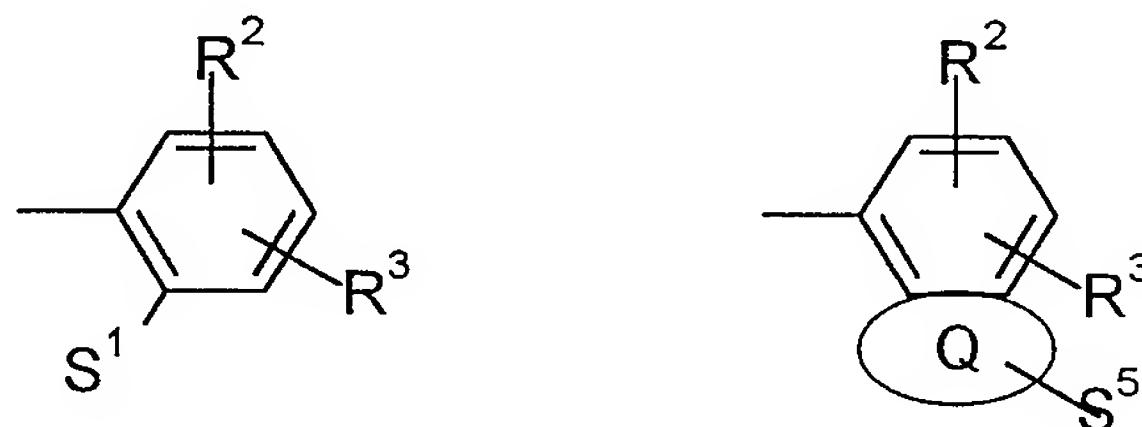
Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

10 Z ein Rest der Formel



worin

15 S¹ einer der Reste

-O-CH₂-CH₂-R⁴, -O-CH₂-C(CH₃)H-R⁴, -O-C(CH₃)H-CH₂-R⁴ oder -CH₂-CH₂-CO-R⁴ sein kann;

20 S¹ 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹ einer der Reste

-O-CH₂-W oder -O-W sein kann, wobei

25 W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der als Heteroatom Sauerstoff enthält;

30 S⁵ ein Rest der Formel -CH₂-R⁴;

R¹ Phenyl, das ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, -CF₃, Hydroxy, Methyloxy oder Ethyloxy substituiert sein kann,

R ¹	Thiophen;
R ²	Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;
5 R ³	Wasserstoff;
R ⁴	NR ⁵ R ⁶ ,
10 R ⁴	N-Pyrrolidinyl oder N-Piperidinyl;
R ⁵	Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;
15 R ⁶	Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind, beispielsweise Alkylenbrücken) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und 20 unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Butyl oder auch tert.-Butyl werden auch die Abkürzungen Me, Et, Bu oder tBu verwendet.

25 Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆- 30 Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine 35 Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enolether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-

5 C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkinylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkinylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl,

10 Hexinyl.

Substituierte Alkinylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-

15 C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes

20 oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10

25 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

30

Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁵R⁶ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin,

35 Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, 5-Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben, 10 substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

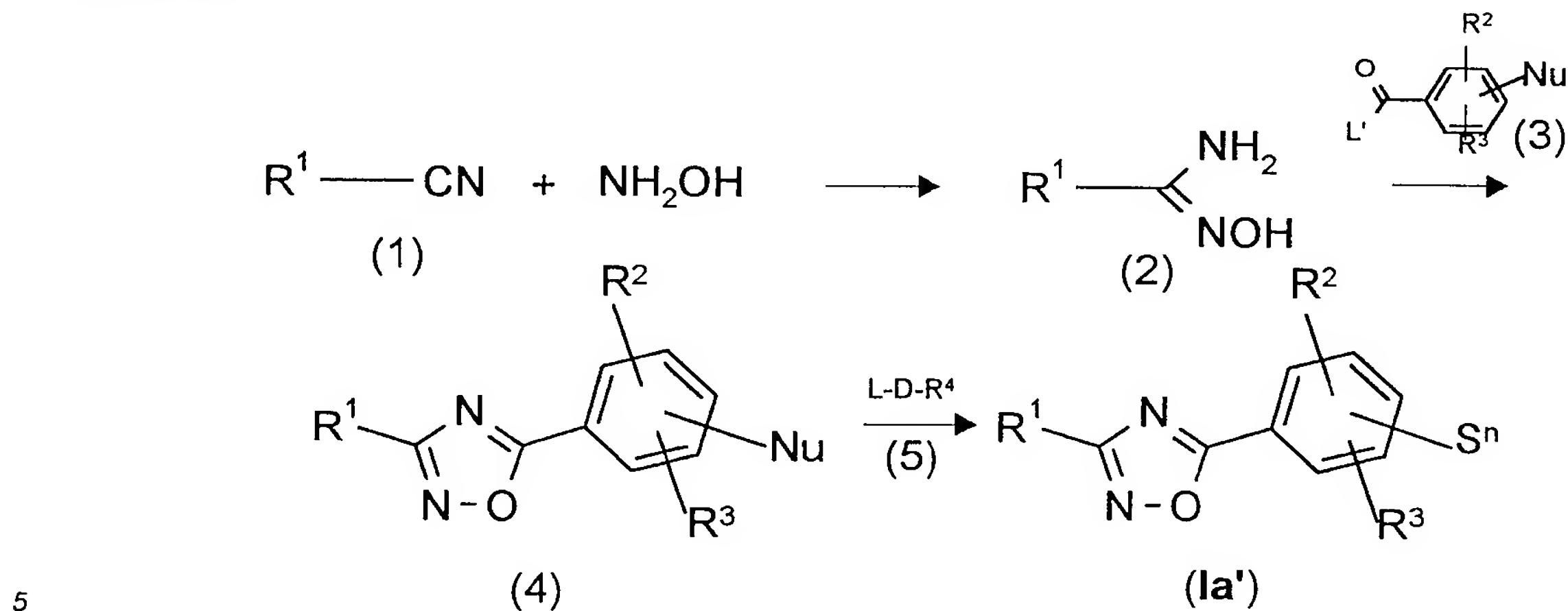
Die vorliegende Erfindung beschreibt Verbindungen, die überraschenderweise eine hohe Affinität zu folgenden Rezeptortypen aufweisen: "Na⁺ Kanal site 2" Bindungsstelle, Histamin H1 Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 1A Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 2A Rezeptor, Sigma Rezeptor. Darüber hinaus zeigen diese Verbindungen antagonistische Aktivität am AMPA-Rezeptor. Die neuroprotektive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde ebenfalls an einem 20 Tiermodell bestätigt. Aufgrund dieser Befunde können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Anwendung bekannter 25 Verfahren u.a. wie folgt dargestellt werden.
In einer ersten Stufe wird ein Nitril der allgemeinen Formel (1) in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", 2. Auflage, 1991, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 340) mit Hydroxylamin zu einem 30 Amidoxim der allgemeinen Formel (2) umgesetzt (Schema 1). Unter basischen Reaktionsbedingungen führt die Umsetzung dieses Amidoxims (2) mit durch nukleophile Gruppen substituierten Benzoesäurederivaten der allgemeinen Formel (3) zu Oxadiazolen der allgemeinen Formel (4). Benzoesäurederivate (3), die funktionalisierte Seitenketten tragen, sind unter Verwendung geeigneter 35 Schutzgruppen einsetzbar.

Als Base kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-

butanolat und Kaliummethanolat sind als Base besonders bevorzugt. Weiterhin kommen erfindungsgemäß als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht.

Schema 1:



mit $L' = \text{Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy};$
 $L = \text{Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl};$
 $Nu = OH, SH, NH_2 = VH \text{ gemäß der zuvor genannten Definitionen oder}$
 $Nu = -B-OH, -B-SH, -B-NH_2 = B-VH \text{ gemäß der zuvor genannten Definitionen};$
 $S^n = S^1, S^2, S^3, S^4 \text{ oder } S^5 \text{ gemäß der zuvor genannten Definitionen};$

Die Modifikation der Seitenkette unter Bildung der Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (Ia') erfolgt gemäß Schema 1 durch abschließende Reaktion von (4) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5). Hierzu werden die Oxadiazole (4) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur mit den Elektrophilen (5) versetzt und nach bis zu einer Stunde, bevorzugt nach 15 bis 30 Minuten über einen Zeitraum von 4 bis 12 Stunden, bevorzugt 6 bis 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Erfindungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht. Die Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenechlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan. Ferner können als Base Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols zum Einsatz kommen. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliummethanolat. Erfindungsgemäß können ebenfalls Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch

Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in alkoholischer oder wässriger Lösung verwendet werden.

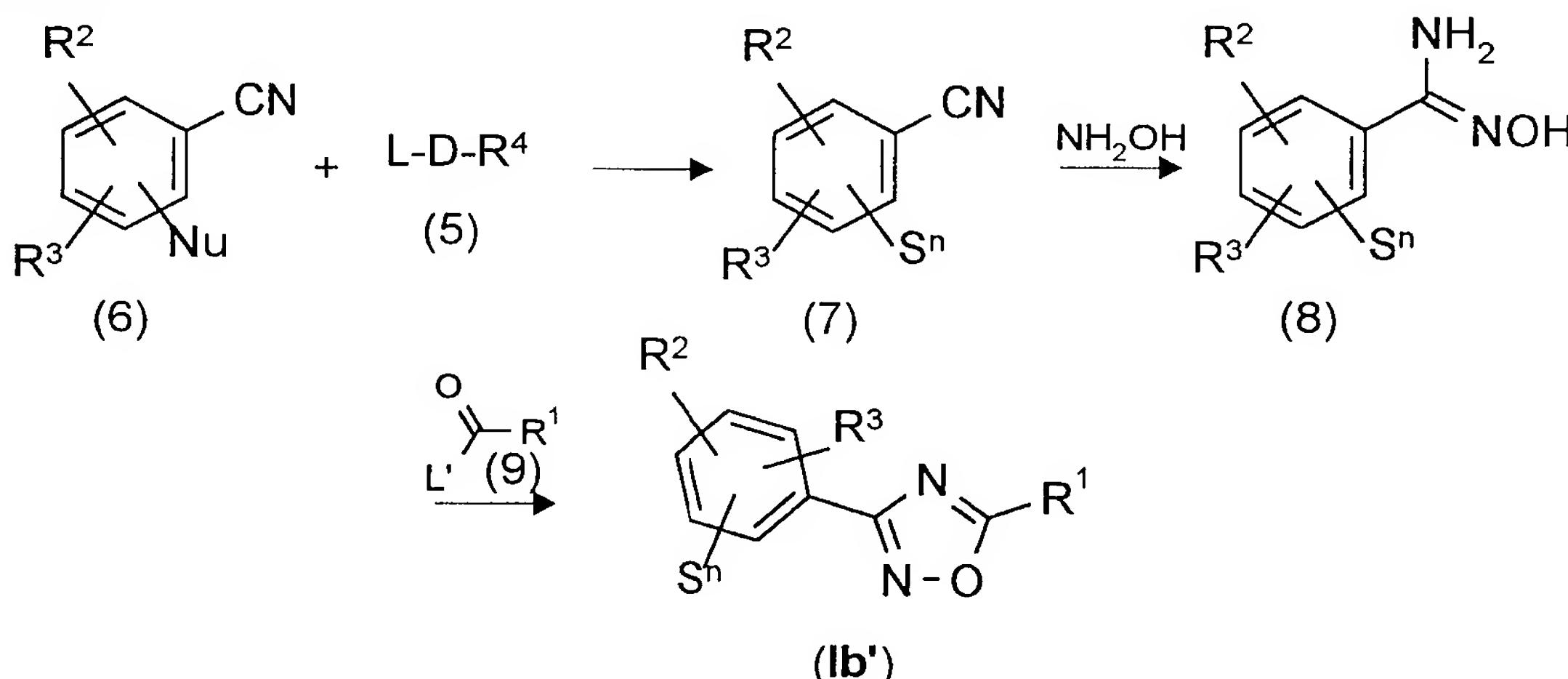
Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia), die an Stelle des in (Ia') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise
5 darstellbar.

Die Reaktion von aromatischen Nitrilen der allgemeinen Formel (6) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5) führt gemäß Schema 2 zu den durch die Seitenkette S^n ($n=1,2,3,4$) substituierten aromatischen Cyaniden der allgemeinen Formel (7).

10 Hierzu werden die Nitrile (6) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, bevorzugt auf 40 bis 80°C deprotoniert und anschließend mit den Elektrophilen (5) versetzt. Die erhaltene Lösung wird über einen Zeitraum von 0,25 bis 2 Stunden auf 40 bis 80°C erwärmt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das Produkt wird nach
15 Waschen und Trocknen ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt. Erfindungsgemäß sind als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride, bevorzugt Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums und Calciums einsetzbar. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

20

Schema 2:



25 mit L'= Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;
 L= Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;
 Nu= OH, SH, NH₂ = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oder
 Nu= -B-OH, -B-SH, -B-NH₂ = B-VH gemäß der zuvor genannten Definitionen;
 Sⁿ= S¹, S², S³, S⁴ oder S⁵ gemäß der zuvor genannten Definitionen;

30 Diese Nitrile lassen sich in bekannter Weise (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1991, S. 340) in die aromatischen

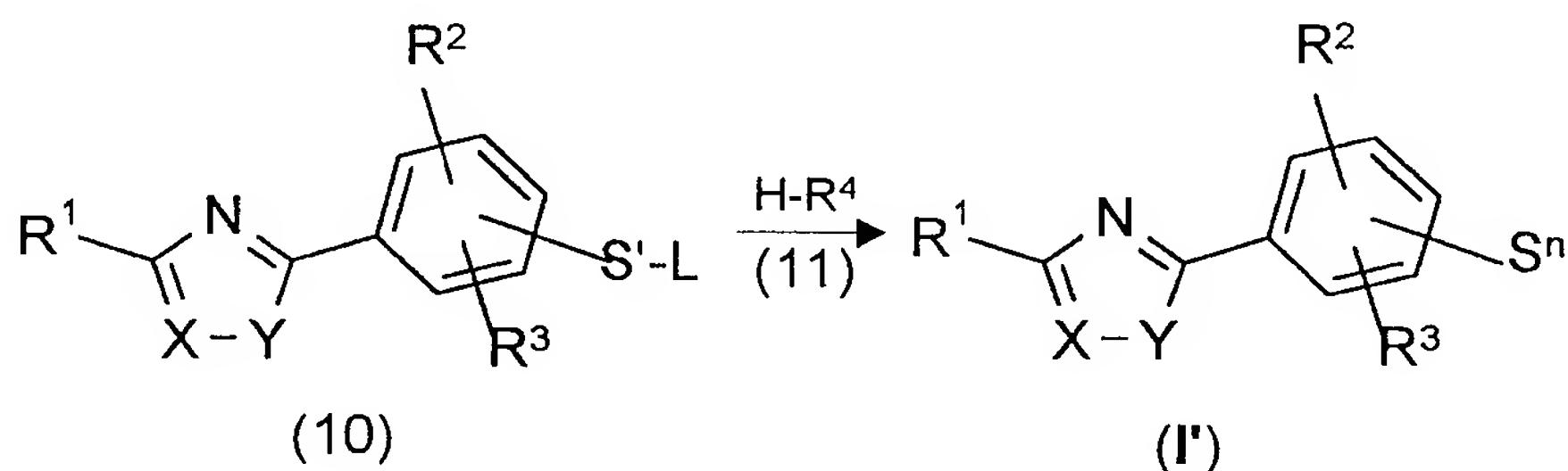
Amidoxime der allgemeinen Formel (8) überführen. Im basischen Milieu liefern diese Amidoxime unter Reaktion mit den Carbonsäurederivaten (9) die Oxadiazole der Formel (Ib'). Hierzu werden die Amidoxime (8) mit den Carbonsäurederivaten (9) in einem inerten Lösemittel, bevorzugt ein Alkohol, besonders bevorzugt Ethanol,

- 5 gelöst und unter Einwirkung einer Base erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Als Basen kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in
10 Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliummethanolat sind als Base besonders bevorzugt.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (**Ib**), die an Stelle des in (**Ib'**) dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar. In der Seitenkette weiter funktionalisierte Oxadiazole der allgemeinen Formel (**Ib**) sind unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen zugänglich.

Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (10), die am aromatischen Ring eine durch eine Abgangsgruppe substituierte Seitenkette tragen lassen sich erfindungsgemäß durch Umsetzung mit den Nukleophilen der allgemeinen Formel (11) in Verbindungen der allgemeinen Formel (I') überführen (Schema 3).

Schema 3:



mit L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;
 S' = -B-V-D, -V-D wobei B, V und D die in den Definitionen angegebene
Bedeutung haben;
 S^n = S^1, S^2, S^3, S^4 oder S^5 mit der zuvor genannten Bedeutung;

Hierzu werden die Verbindungen (10) in einem inerten Lösemittel gelöst und nach Zusatz der Nukleophile (11) über einen Zeitraum von 0,5 bis 2 Stunden, bevorzugt 1 bis 1,5 Stunden, auf 50 bis 120°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.
35

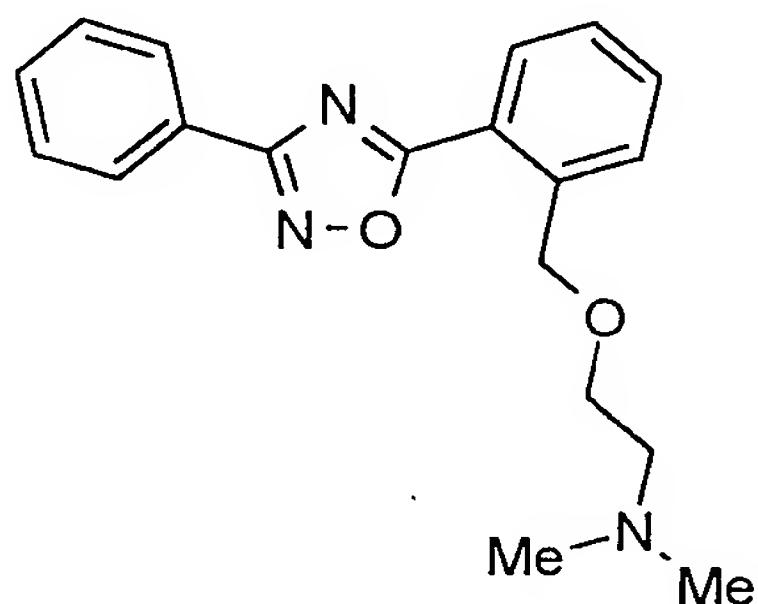
Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (I), die an Stelle des in (I') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise

- 5 darstellbar. Die Synthese von in den Seitenketten weiter funktionalisierten Oxadiazolen der allgemeinen Formel (I) ist unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen durchführbar.

- 10 Die vorliegende Erfindung soll anhand der folgenden Synthesevorschriften näher erläutert werden ohne sie auf deren Gegenstand zu beschränken.

Beispiel 1: 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxymethyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



15

a) Darstellung des Benzoesäureamidoxims:

14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 10,3 g Benzoesäurenitril in 100 ml Ethanol gegeben und 3

- 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (13,4g = 98,5% der Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

25

b) Darstellung des 5-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

1,36 g Benzoesäureamidoxim werden zu einer frisch hergestellten Lösung aus 0,46 g Natrium in 50 ml wasserfreiem Ethanol gegeben und 15 Minuten gerührt.

- Anschließend gibt man 2,68 g Phthalid unter Rühren zu und erhitzt für 15 Stunden 30 unter Rückfluß. Die dunkelrote Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es wird mit 2 N Salzsäure neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet,

eingeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (98:2) chromatographiert. Ausbeute: 1,2 g (48 % d. Th.).

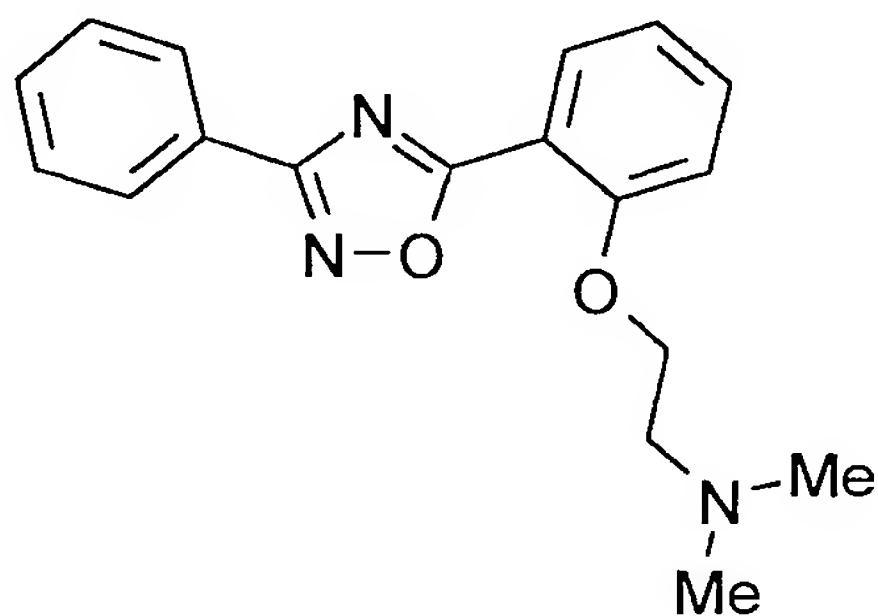
c) Darstellung von 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxymethyl-phenyl}-3-phenyl-

1,2,4-oxadiazol:

1 g 5-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 20 ml DMF gelöst und mit 0,2 g Natriumhydrid (60% in Öl) versetzt. Man röhrt anschließend noch 30 Minuten bei 20-23°C und gibt dann eine zuvor 30 Minuten gerührte Mischung aus 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid und 0,22 g Natriumhydrid (60% in Öl) in 20 ml DMF zu. Diese Mischung wird erhitzt man für 5 Stunden auf 100°C, verdampft anschließend das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 2 N Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureesthylester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Methanol). Das Produkt wird mit etherischer HCl-Lösung ins Hydrochlorid überführt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 0,07 g (5 % d. Th.), Smp.: 107°C (Zers.).

Beispiel 2: 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

20



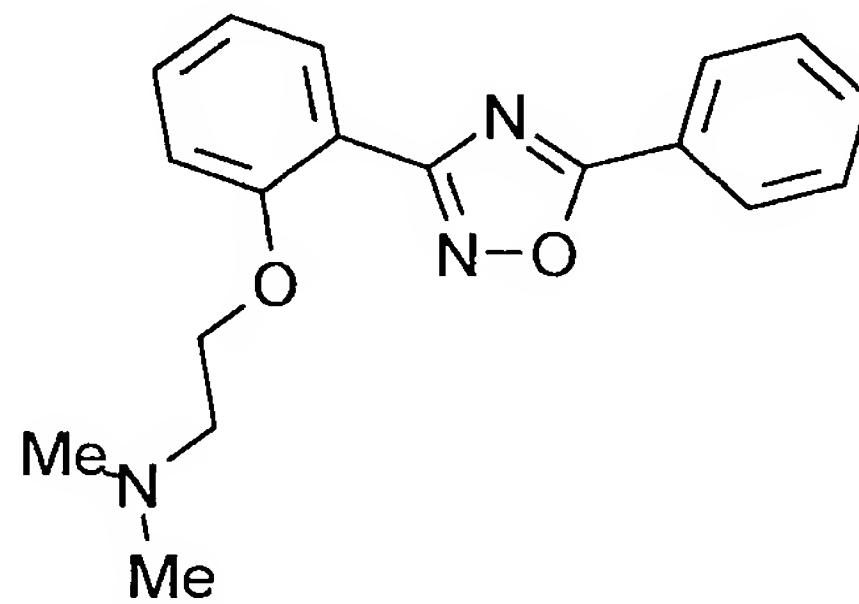
a) Darstellung des 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols: 6,8 g

Benzoesäureamidoxim und 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 150 ml wasserfreiem Ethanol gelöst, mit 2,3 g Natrium versetzt und 3 mal 25 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum auf ca. 1/3 des Volumens eingeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Unter Kühlung wird mit 2N Salzsäure auf pH 8-9 eingestellt, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zum restlosen Entfernen des Wassers wird in Dichlormethan gelöst, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 12,9 g (92% d. Th. bez. auf Benzoesäureamidoxim). Smp.: 156-158°C.

b) Darstellung des 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei 5 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 60 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 2,88 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt, man lässt über Nacht stehen und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 10 Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 2,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert 15 und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (64% d. Th.). Smp.: 186-187°C.

Beispiel 3: 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol



20

a) Darstellung des 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyloxy]-benzoësäurenitrils:

23,8 g 2-Hydroxybenzoësäurenitril werden mit 6,0 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl in 200 ml Dioxan 30 Minuten bei 60°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 100 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 28,8 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 6,0 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 30 Minuten bei 60°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 4 mal 8 Minuten bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt und anschließend das Lösemittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und 1N Natronlauge versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische 25 Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft. Ausbeute: 19,6 g (52% d. Th.).

b) Darstellung des 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyloxy]-benzoësäureamidoxims:

14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren portionsweise mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 19,0 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethyloxy-benzoësäurenitril in

- 5 150 ml Ethanol gegeben und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (16 g = 72% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

10

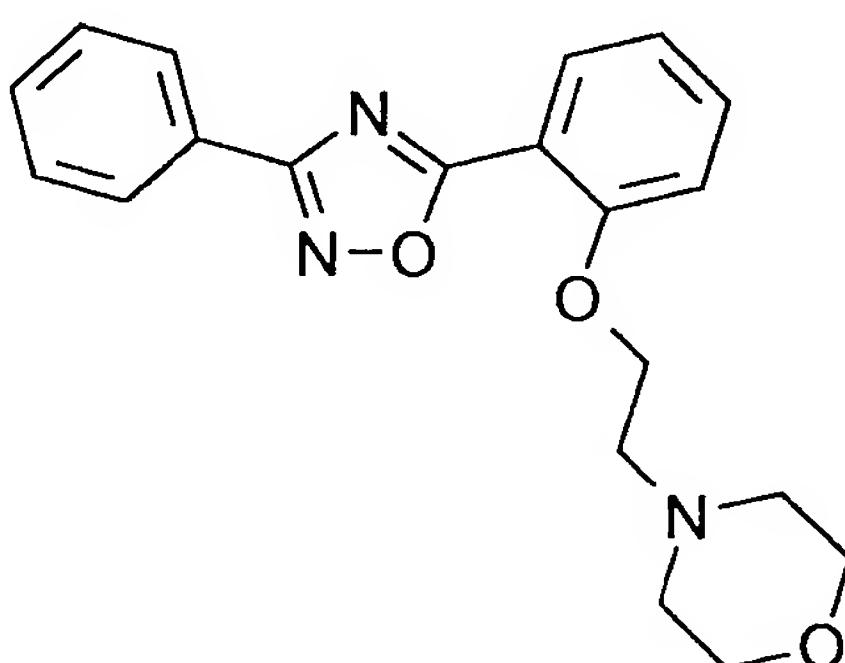
c) Darstellung des 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

4,46 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethyloxy-benzoësäureamidoxim und 5,44 g

Benzoësäuremethylester werden in 150 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 2,3 g

- 15 Natrium versetzt und 2 mal 11 Minuten (mit 5 Minuten Unterbrechung) bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 2,5% einer 20 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g (36d. Th.). Smp.: 174-175°C

- 25 **Beispiel 4: 5-{2-[2-(Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol**



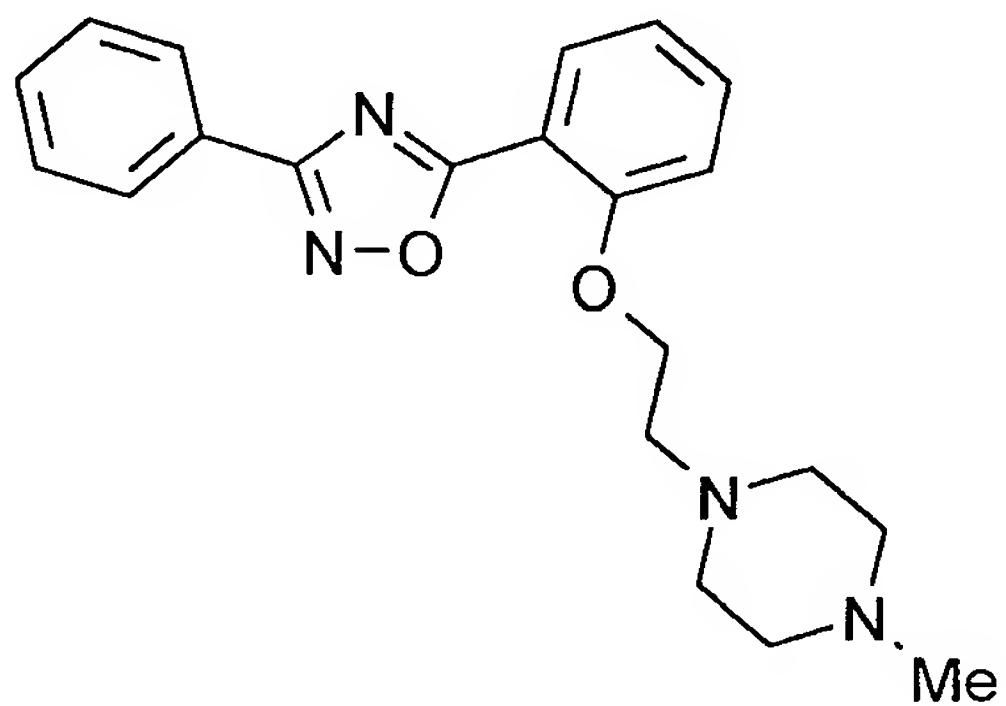
2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei

- 30 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 75 ml absolutes Dioxan, versetzt mit 3,72 g 2-(Morpholino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Die

vereinigten Lösungen werden 6 Stunden bei 100°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 1,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,9 g (49% d. Th.). Smp.: 194-195°C.

10

Beispiel 5: 5-{2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

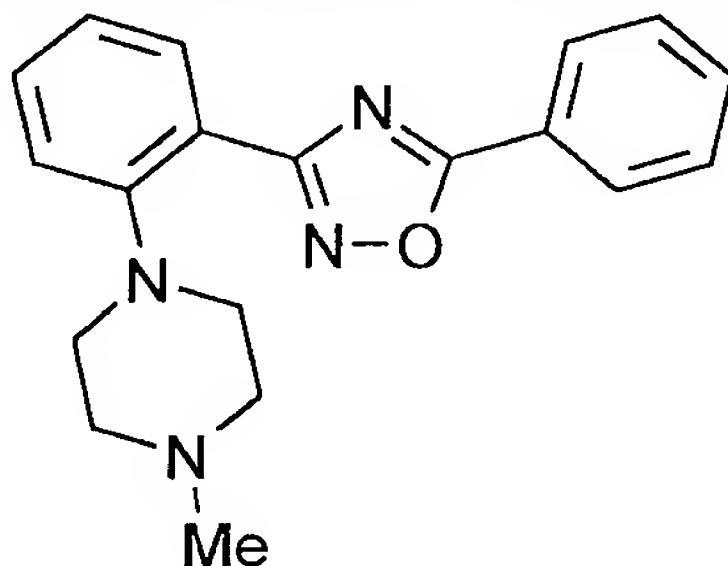


a) Darstellung von 5-[2-(2-Bromethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

15 1,85 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 80 ml Methylethylketon gelöst, mit 5 ml 1,2-Dibromethan, 6 g Kaliumcarbonat und mit 0,1 g Kaliumiodid versetzt. Die Mischung erhitzt man 12 Stunden unter Rückfluß und filtriert nach dem Abkühlen den Niederschlag ab. Die organische Phase wird im Vakuum eingeengt und an Kieselgel zunächst mit Toluol, dann mit Dichlormethan 20 als Eluent chromatographiert. Ausbeute: 2,3 g (86% d. Th.).

b) Darstellung von 5-{2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol: 1,72 g 5-[2-(2-Bromethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 50 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 2 g N-Methylpiperazin versetzt. Die

25 Lösung wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (90/10) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,7 g (78% d. Th.).
30 Smp.: 251-253°C.

Beispiel 6: 5-Phenyl-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol**a) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)piperazin:**

(in Analogie zu G. E. Martin, R. J. Elgin, J. R. Mathiasen, C. B. Davis, J. M. Kesslick,

5 J. Med. Chem. 32 (1989) 1052-1056)

b) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)-4-methylpiperazin:

7,48 g 1-(2-Cyanophenyl)-piperazin werden mit 30 ml Formaldehyd und 30 ml

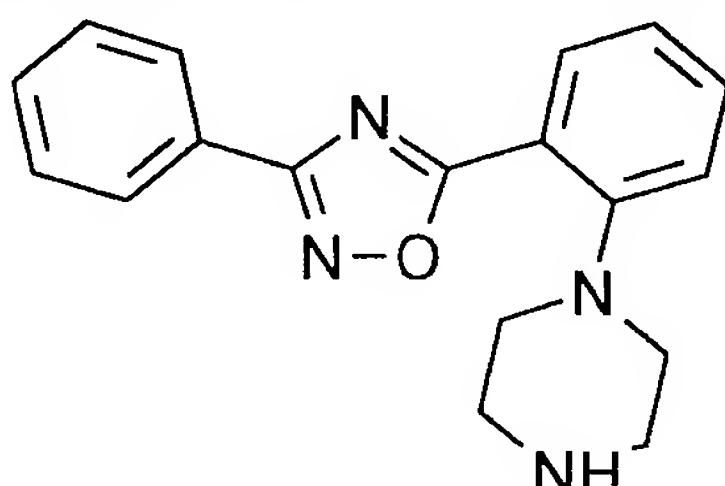
Ameisensäure 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Lösemittel werden im Vakuum

10 verdampft und der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser versetzt. Mit 20%iger Natronlauge wird alkalisch gestellt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 1% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert.

15 Ausbeute: 6,7 g (83% d. Th.).

c) Die Darstellung der Amidoxime erfolgt gemäß der für Beispiel 3b beschriebenen Vorgehensweise.

20 **d) Die Darstellung der 1,2,4-Oxadiazole erfolgt gemäß der für Beispiel 3c beschriebenen Vorgehensweise.**

Beispiel 7: 3-Phenyl-5-[2-(piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol**a) Darstellung von 2-(Piperazin-1-yl)-benzoësäuremethylester:**

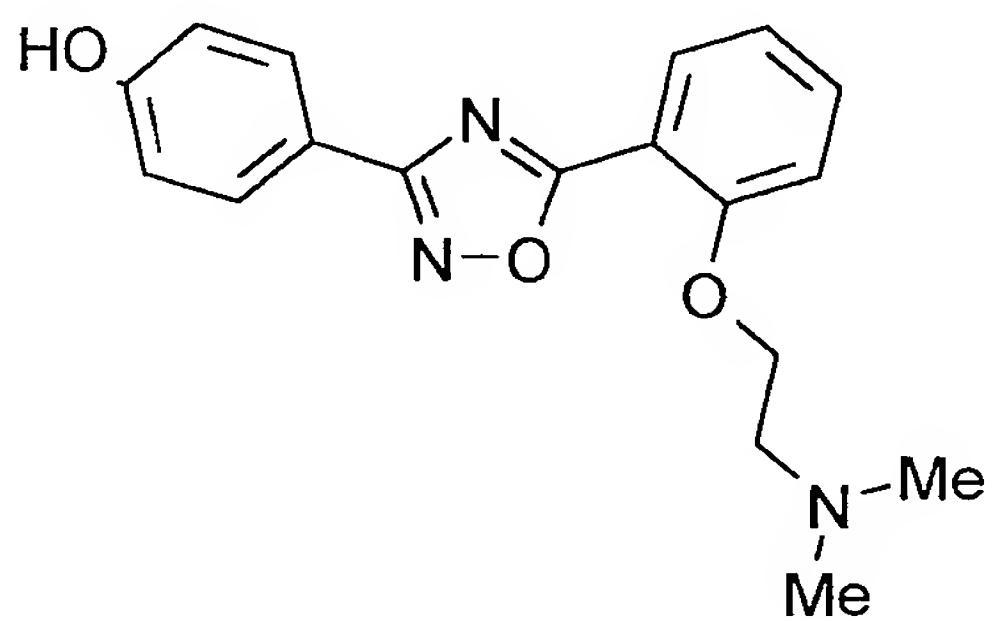
(in Analogie zu G. S. Poindexter, M. A. Bruce, K. L. LeBoulluec, I. Monkovic,

Tetrahedron Lett. 35 (1994) 7331-7334)

b) Darstellung von 5-[2-(Piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

1,36 g Benzoësäureamidoxim und 2,34 g 2-(Piperazin-1-yl)-benzoësäureethylester Maleinat werden mit 0,92 g Natrium in 100 ml wasserfreiem Ethanol versetzt und 6 mal 30 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 350 W in der Mikrowelle
 5 erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan gegen Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Ausbeute: 90 mg (3% d. Th.). Smp.: 254-
 10 255°C.

Beispiel 8: 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol



15 a) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäuremethylester:
 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 200 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 4,4 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 200 ml absolutes Acetonitril, versetzt mit 17,4 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 5,2 g 60%ige Natriumhydrid-
 20 Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 1 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit
 25 Essigester/Methanol (1:1) chromatographiert. Man erhält so 14,6 g eines gelben Öls (65% d. Th.).

b) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäure:

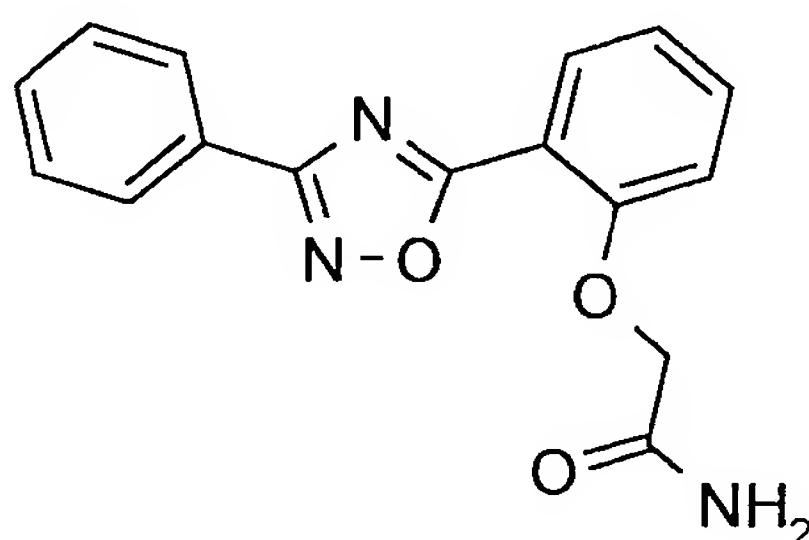
4,4 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäuremethylester werden mit 30 ml
 30 5N Salzsäure 15 Minuten bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Es wird mit Essigester extrahiert, die Wasserphase eingeengt und aus Acetonitril/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 4,2 g (86% d. Th.).

c) Darstellung von 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol:

2,45 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäure werden mit 1,91 g N-Ethyl-N-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid und katalyt. Mengen

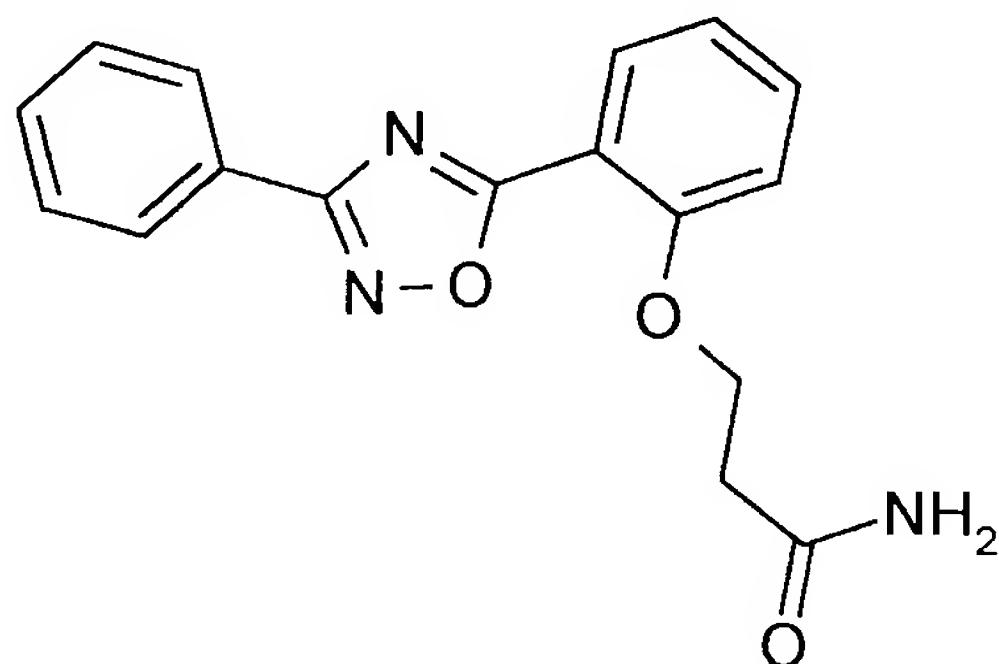
- 5 Hydroxybenzotriazol in 50 ml DMF gelöst. Nach 15 Minuten gibt man 1,52 g 4-Hydroxybenzoësäureamidoxim hinzu und erhitzt die Mischung 15 Minuten bei 700 W in der Mikrowelle. Es wird eingeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Ethanol filtriert und wie oben beschrieben in das
- 10 Salz überführt. Ausbeute: 1,1 g (29% d. Th.). Smp.: 170°C Zers.

Beispiel 9: 5-{2-[(Carboxamido)methyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



- 15 3,57 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 70 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 0,6 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 30 Minuten bei 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 1,4 g 2-Chloressigsäureamid und röhrt für 2 Stunden bei 100°C. Anschließend dampft man das Lösemittel im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und abgesaugt. Der Niederschlag wird
- 20 nacheinander mit Methanol und Essigsäureethylester ausgekocht. Ausbeute: 3,3 g (75 % d. Th.). Smp.: 249-251°C.

Beispiel 10: 5-{2-[2-(Carboxamido)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des 5-{2-[2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

4,1 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 60 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 0,688 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl versetzt. Zu 5 dieser Mischung gibt man 3,15 g 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxan und röhrt für 4 Stunden bei 100°C. Nach dem Abkühlen verdampft man das Lösemittel im Vakuum und versetzt den Rückstand mit Wasser. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die verbleibende Lösung wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester chromatographiert.

10 Ausbeute: 2,5 g (41 % d. Th.).

b) Darstellung von 5-{2-[2-(Carboxyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

2,5 g 5-{2-[2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 50 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von Chrom(VI)oxid in 30proz. 15 Schwefelsäure tropfenweise versetzt. Man röhrt anschließend noch 20 Stunden bei 20-23°C und gibt dann unter Kühlung bei 5°C 25 ml Isopropanol zu. Die Mischung wird in eine Suspension von 100 ml Dichlormethan und 100 ml Wasser gegeben und die organische Phase abgetrennt. Man extrahiert die Wasserphase noch einmal mit Dichlormethan und die vereinigten organischen Lösungen nochmals mit Wasser.

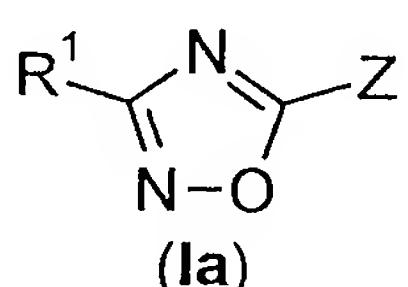
20 Man trocknet über Natriumsulfat, engt im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (97:3). Das Produkt wird aus Essigesäureethylester umkristallisiert. Ausbeute: 0,23 g (11 % d. Th.), Smp.: 170-171°C.

25 c) Darstellung von 5-{2-[2-(Carboxamido)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:
0,8 g 5-{2-[2-(Carboxyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man dann 2 ml Oxalylchlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt noch 1,5 Stunden bei 20 °C. Das Lösemittel wird im Vakuum verdampft und mit 30 ml 30 wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Unter Kühlung gibt man ammoniakalische Dichlormethan-Lösung zu, bis das Reaktionsmedium basisch reagiert. Man lässt 14 Stunden stehen, versetzt mit Wasser, trennt den entstandenen Niederschlag und die Dichlormethan-Phase ab und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach dem Einengen beträgt der Rückstand 0,7 g. Dieser wird an Kieselgel mit 35 Dichlormethan/Methanol (98:2) chromatographiert und das Produkt aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 0,24 g (33 % d. Th.), Smp.: 137-138 °C.

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Verfahren und Synthesebeispielen wurden u.a. die folgenden Verbindungen dargestellt:

Tabelle 1: Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia)

5

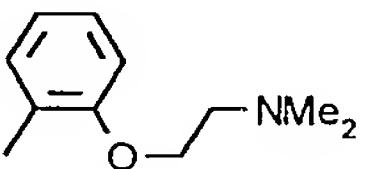
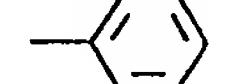
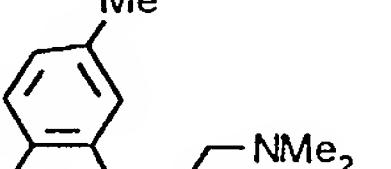
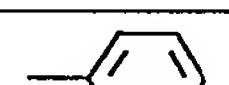
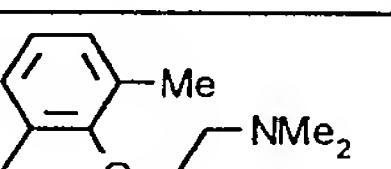
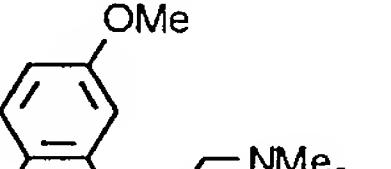
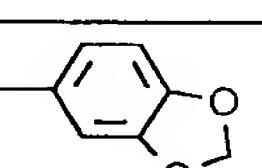
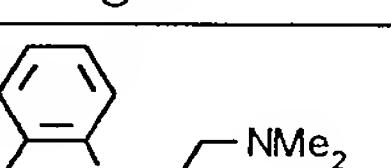
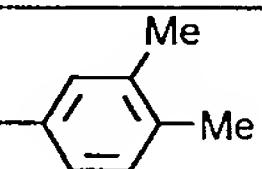
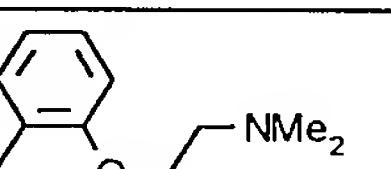
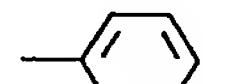
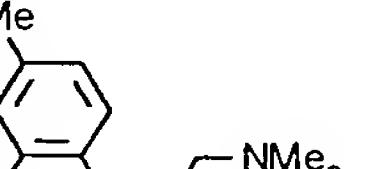
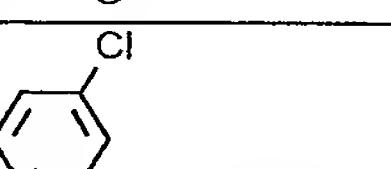
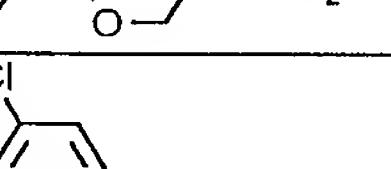
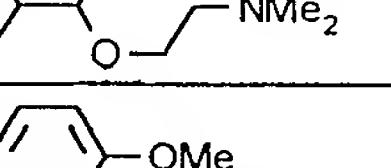
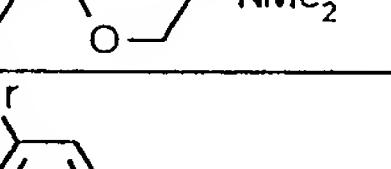
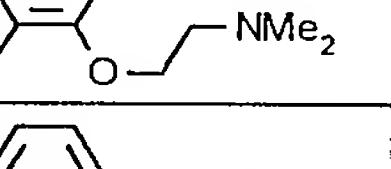
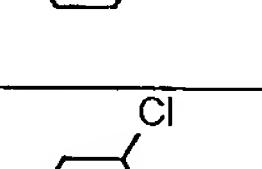
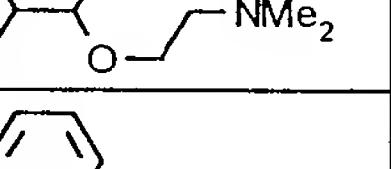
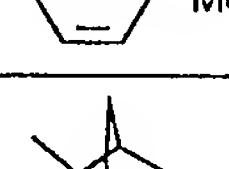
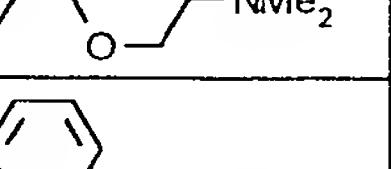
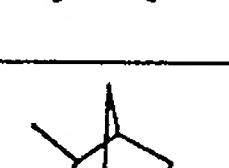
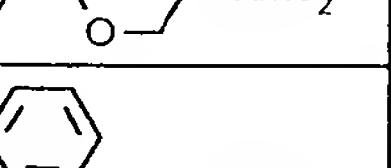


Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
11			220-221 ^a	5-{3-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
12			157-158 ^a	5-{2-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
13			164-165 ^a	5-{2-[2-(N-Pyrrolidinyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
14			194-195 ^a	5-{2-[2-(N-Piperidinyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
15			141-142 ^a	5-{2-[2-(N-Ethyl-N-phenylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
16			104-105	5-[2-(Cyanomethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
17			205 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
18			211 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
19			194 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
20			167-168 ^a	5-{2-[2-(N-Benzylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
21			185-186 ^a	5-{2-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

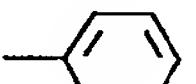
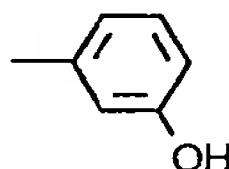
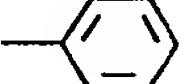
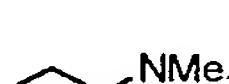
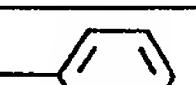
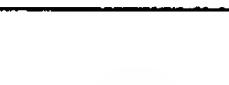
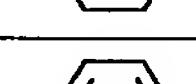
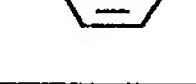
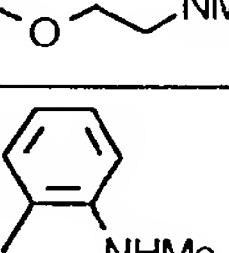
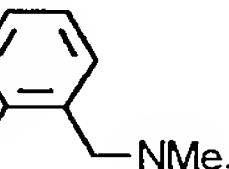
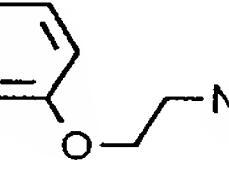
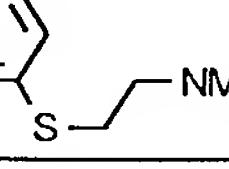
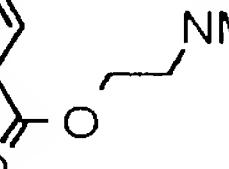
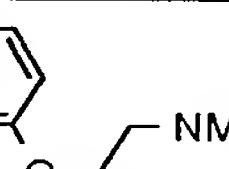
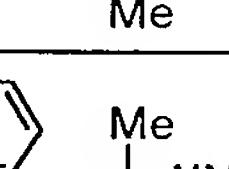
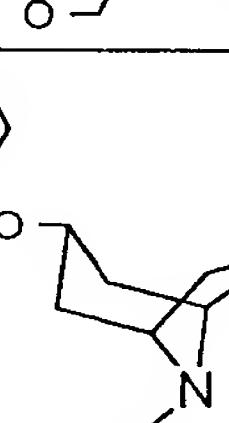
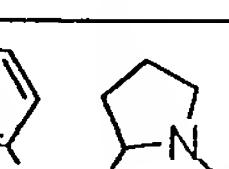
Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
22			205-206 ^a	5-{2-[2-(N-Methylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
23			161-162 ^a	5-{2-[2-(N-Ethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
24			212-214 ^a	5-[2-(2-Aminoethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
25			219-220 ^a	5-{4-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
26			233 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
27			167-168 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
28			185 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
29	Me		94 ^b (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-methyl-1,2,4-oxadiazol
30			120-122 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-[4-(4-hydroxyphenyl)oxy-phenyl]-1,2,4-oxadiazol
31			150-153 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-benzyl-1,2,4-oxadiazol
32			167 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-{2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1,2,4-oxadiazol
33			196-197 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
34			199 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
35			250 ^a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl)oxyphenyl]-3-(4-nitro-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
36			273-274 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-pyridin-3-yl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
37			166-167 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
38			102 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-vinyl]-1,2,4-oxadiazol
39			212-214 ^a	5-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
40			218-220 ^a	5-[2-(4-Methylpiperazin-1yl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
41			220 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
42			186 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-thienyl)-1,2,4-oxadiazol
43			185 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
44			185 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
45			216-220 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
46			235-236 ^a	5-{1-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-naphth-2-yl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
47			245 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-amino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
48			192-194 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol
49			225-230 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazol
50			197-199 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
51			148 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
52			157-158 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-isopropyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
53			188-189 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
54			186-189 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-thienyl)-1,2,4-oxadiazol
55			154-155 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol
56			210-213 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3,4-di-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
57			176-178 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-furyl)-1,2,4-oxadiazol
58			189-191 ^a	5-{2-[2-(N-Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
59			152 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
60			169-171 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(1,5-dimethylpyrrol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol
61			197-199 ^a	5-{2-[2-(N-Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
62			190-193 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-ethoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
63			199-214 ^a	5-{2-[3-(N-Morpholino)propyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
64			175-178 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-bromo-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
65			208-212 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-trifluormethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
66			170-175 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-ethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
67			177-178 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-methyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
68			174-175 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-methyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
69			219 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-methoxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
70			216-219 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol
71			213-216 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
72			186-189 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-methyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
73			205-207 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-chlor-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
74			197-200 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-chlor-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
75			190-197 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-methoxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
76			211-212 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-bromophenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
77			173-175 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-tert-butyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
78			217-220 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
79			157 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-norbornen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol
80			170 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-norbornanyl)-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
81			247 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(1-adamantyl)-1,2,4-oxadiazol
82			188-189 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-chlorophenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
83			218-220 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-isopropyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
84			259-262 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[4-(ethyl-1-hydroxyimino)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol
85			180-182 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
86			105-116 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-cyclopentyl-1,2,4-oxadiazol
87			175-178 ^a	5-{2-[2-(N-Pyrrolidino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
88			188 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[3-(N,N-dimethylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazol
89			111-113 ^b	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-6-fluorophenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
90			204-205 ^a	5-{2-N-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]aminophenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
91			220-223 ^a (Zers.)	5-{2,6-bis[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
92			110-111	3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazol
93			156-158	5-(2-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
94			106-107	5-(2-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
95			199-200	5-(3-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
96			176 ^a	5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
97			183-184 ^a	5-(4-N,N-Dimethylamino-butyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
98			235-236 ^a	5-(N,N-Dimethylamino-methyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
99			163-164 ^a	5-(3-N,N-Dimethylamino-propyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
100			155-156 ^a	5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
101			154-157 ^a	5-(2-N-Methylamino-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
102			221 ^a (Zers.)	5-[2-(N,N-Dimethylamino-methyl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
103			112-115 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino-ethyl)oxy-phenyl]}methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
104			190 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino-ethyl)mercapto-phenyl]}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
105			102 ^b	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino-ethyl)oxycarbonyl-phenyl]}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
106			212-214 ^a	5-{2-[1-(N,N-Dimethylamino-methyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
107			193-194 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino-propyl)oxy-phenyl]}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
108			241-242 ^a	5-[2-(N-Methyl-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-3-yl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
109			195-197 ^a	5-{2-[(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-methyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

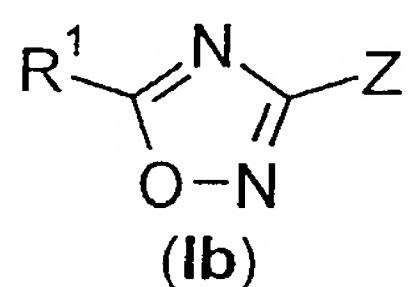
Beispiel	R1	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
110			205-206 ^a	5-{2-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
111			206-207 ^a	5-{2-(1-Azabicyclo-[3.2.1]-octan-3-yl)oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
112			208-209 ^a	5-{2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
113			130-132 ^a	5-{2-[(2(S)-N,N-Dimethylamino)-(1(S)-phenyl)-propyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
114			140-142 ^a	5-{2-[(2(R)-N,N-Dimethylamino)-(1(R)-phenyl)-propyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
115			180-182 ^a	5-{2-(2-N,N-Dimethylamino-cyclohexyl)oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
116			84-85	5-{2-(N,N-Diethylamino-carbonyl)methyloxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
117			175-176	5-[2-(Carboxymethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
118			170-171	5-[2-(2-Carboxyethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
119			162-163	5-{2-[2-(N,N-Dimethyl-N-oxido-amino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
120			236-237 ^a	5-[2-N,N-Dimethylaminomethyl-2,3-dihydro-benzo[b]furan-7-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
121			252-253 ^a	5-[2-N,N-Dimethylaminomethyl]-benzo[b]furan-7-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
137			120-121	5-[2-(N,N-Dimethylamino)-carbonyloxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

a) Hydrochlorid; b) Fumarat

Tabelle 2: Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib)

5



Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
122			122-123	3-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-phenyl]-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol
123			197-198 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
124			189-191 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
125			194-195 ^a	3-{2-N-[2-(N',N'-dimethylamino)-ethyl]aminophenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol
126			195-196 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
127			156-157 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
128			209-210 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(4-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
129			166-167 ^a	3-[2-(2-N-Morpholinoethyl)oxy-phenyl]-5-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazoll
130			189-190 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
131			167-168 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
132			217-218 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(4-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
133			174-175 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
134			196-197 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
135			188-189 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
136			144-145 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

a) Hydrochlorid;

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zu oder Aktivität an den verschiedensten Rezeptortypen zeigen und eine neuroprotektive Wirkung aufweisen.

- 5 *In vitro* und *in vivo* Versuche haben gezeigt, daß die im Gehirn infolge von Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, globale und fokale Ischämie, Schädel-Hirn-Trauma, Hirn-Ödem und Hirn-Druck auftretenden Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität und somit vermehrter Transmitterfreisetzung beruhen. Neben Glutamat sind Histamin und Serotonin als Neurotransmitter von
10 besonderer Bedeutung. Darüberhinaus werden die Konzentrationen von insbesondere Calcium und Natrium Ionen verändert.

- Es ist bekannt, daß nach systemischer Applikation von Glutamat Neuronen im Gehirn von Mäusen zerstört werden (S.M. Rothman und T.W. Olney, Trends in
15 Neurosciences 10 (1987) 299). Dieser Befund läßt unter anderem den Schluß zu, daß Glutamat eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt (R. Schwarcz und B. Meldrum, The Lancet 11 (1985) 140). Weiterhin sind Substanzen wie z.B. Quisqualinsäure, Kaininsäure, Ibotensäure, Glutaminsäure, N-Methyl-D-asparaginsäure (NMDA) und α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure
20 (AMPA) als exogene bzw. endogene Neurotoxine bekannt. Gehirnläsionen, die mit solchen Substanzen induziert werden können, sind vergleichbar mit jenen, welche mit Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen - wie z.B. Morbus Huntington und Morbus Alzheimer - auftreten. Substanzen und Ionen, welche die Aktivität der Glutamat-Rezeptoren und des mit diesem Rezeptor
25 verbundenen Ionenkanals hemmen - wie z.B. kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren - schützen Gehirnzellen vor hypoxischen bzw. ischämischen Schäden. Diese Befunde zeigen, daß die Glutamat-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des ischämischen Schadens spielen.

30 Der Nachweis der Wirkung am AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329-350).
Die Testung erfolgte bei einer Testkonzentration von 100 μ M.

Tabelle 3: Hemmung des Kainat-induzierten Signals am AMPA-Rezeptor

Beispiel	AMPA Inh. [%]
21	98
17	97
34	97
8	97
3	96
13	96
14	96
24	96
22	94
23	93
37	93
27	91
20	90
28	87
33	87
2	86
12	85
19	86

Beispiel	AMPA Inh. [%]
48	85
5	84
54	81
68	81
18	80
42	79
43	77
4	71
64	65
45	64
44	62
47	59
59	54
57	51
40	37
67	28
31	23

Der Nachweis der Affinität zur "Na⁺ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B.
 5 Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt.
 Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10μM.
 Die Hemmwerte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Hemmung am Na-Kanal ([³H]-BTX)

Beispiel	Na ⁺ -Kanal Inh. [%]
14	100
20	100
21	100
68	100
23	99
64	99
13	95
22	94
37	93
67	92
3	91
28	91
12	90
24	89
42	89
44	89
34	88
40	88

Beispiel	Na ⁺ -Kanal Inh. [%]
8	87
2	86
18	85
48	85
33	84
19	83
31	82
17	80
45	79
4	79
27	79
5	78
47	74
43	72
59	70
54	62
57	54

- Zellschädigungen durch Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie und Ischämie führen durch
 5 eine Mangelversorgung zu einem reduzierten Angebot von Energieträgern wie z.B.
 Glucose in Neuronen.
- Effekte von Histamin Rezeptor Antagonisten auf Hypoxie- und Hypoglykämie-
 induzierte Schädigung von 2-Deoxyglukose-Aufnahme wurde an Ratten
 Hippocampus Slice-Präparationen untersucht (S. Shibata und S. Watanabe,
 10 Neuroscience Letters 151 (1993) 138). Zugabe von Histamin verschlimmert die

Ischämie-induzierte Abnahme der 2-Deoxyglukose-Aufnahme. Es wurde gezeigt, daß Histamin H1 Rezeptor Antagonisten die ischämie-induzierte Reduktion der 2-Deoxyglukose-Aufnahme verbessern, während Histamin H2 Rezeptor Antagonisten hierauf keinen Effekt haben. Der protektive Effekt von Histamin H1 Rezeptor

- 5 Antagonisten kann durch Histamin aufgehoben werden. Diese Untersuchung legt nahe, daß Histamin Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Ischämie-induzierten Reduktion des Glucose-Metabolismus spielen.
- Exzessive neuronale Aktivität kann in Kombination mit einem massiven Anstieg von Neurotransmittern zu einer neuronalen Degeneration in Tiermodellen mit transienter
- 10 cerebraler Ischämie führen (H. Benveniste, H. Drejer, A. Schousboe, N.H. Diemer, J. Neurochem. 43 (1984) 1369). Neuronale Aktivität kann durch Substanzen, die an Neurotransmitter Rezeptoren binden wie z.B. 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) inhibitiert werden (R. Andrade, R.A. Nicoll, Soc. Neurosci. Abstr. 11 (1985) 297). Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß Administration von 5-Hydroxytryptamin
- 15 Agonisten in Tiermodellen mit Okklusion der mittleren Cerebralarterie zu einer Reduktion des Infarktvolumen führen (J.H.M. Prehn, C. Backhauß, C. Karkoutly, J. Nuglisch, B. Peruche, C. Rossberg, J. Kriegstein, Eur. J. Pharmacol. 203 (1991) 213).
- 20 Als Testsystem für den Nachweis der Affinität zu den folgenden Rezeptoren wurden Rezeptorbindungsstudien nach den folgenden Referenzen durchgeführt:
Histamin H1 (S. Dini et al. Agents and Actions 33 (1991) 181);
5-Hydroxytryptamin 1A (M.D. Hall et al., J. Neurochem. 44 (1985) 1685);
5-Hydroxytryptamin 2A (J.E. Leysen et al., Mol Pharmacol. 21 (1982) 301);
- 25 Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10µM.
Tabelle 5 faßt die Hemmwerte an obigen Rezeptoren zusammen:

Tabelle 5a:

Beispiel	H1 Inh.[%]
2	99
40	99
3	98

Tabelle 5b:

Beispiel	HT1A Inh.[%]
8	100
47	98
27	97

Tabelle 5c:

Beispiel	HT2A Inh.[%]
13	100
17	99
67	99

Tabelle 5a:

Beispiel	H1 Inh.[%]
45	98
34	96
19	95
54	95
18	94
31	94
8	94
42	94
37	93
28	92
13	91
27	90
57	90
67	90
64	88
12	87
14	87
33	87
43	86
59	84
47	82
17	78
48	78
21	75

Tabelle 5b:

Beispiel	HT1A Inh.[%]
33	97
19	96
34	95
37	94
31	93
64	93
2	91
13	91
17	91
24	91
45	91
18	90
40	88
23	87
54	85
68	84
3	79
22	77
42	77
28	75
57	72
43	69
44	65
5	63

Tabelle 5c:

Beispiel	HT2A Inh.[%]
18	97
40	97
14	96
33	96
34	96
47	96
3	95
8	95
45	95
12	94
27	94
54	94
4	93
23	93
44	93
59	93
28	92
48	92
64	92
2	91
31	91
21	90
42	90
22	88

Tabelle 5a:

Beispiel	H1 Inh. [%]
5	74
44	74
68	74
22	64
23	63
4	44
24	27
20	19

Tabelle 5b:

Beispiel	HT1A Inh. [%]
12	56
48	54
4	50
67	49
21	48
59	46
20	43
14	28

Tabelle 5c:

Beispiel	HT2A Inh. [%]
68	87
19	84
5	81
20	79
37	78
57	77
24	58
43	58

Nach H. Takahashi et al. (Stroke 26 (1995) 1676) sind Sigma Rezeptoren am Mechanismus von akuten Schädigungen nach transiente fokaler Ischämie involviert.

- 5 Takahashi et al. konnten beispielsweise bei der Untersuchung eines potenten Liganden des Sigma Rezeptors im Modell der transienten fokalen Ischämie eine Reduktion des Infarktvolumens nachweisen.

Als Testsystem für den Nachweis der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen 10 zum Sigma Rezeptor wurden Rezeptorbindungsstudien nach E.W. Karbon, K. Naper, M.J. Pontecorvo, Eur. J. Pharmacol. 193 (1991) 21 durchgeführt. Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 μ M. Die Hemmwerte sind in untenstehender Tabelle angegeben.

- 15 Tabelle 6:

Beispiel	Sigma Inh. [%]
14	93
44	93
5	90
45	85

Beispiel	Sigma Inh. [%]
64	76
34	75
19	74
48	74

Beispiel	Sigma Inh. [%]
20	84
27	84
28	84
13	83
37	82
59	82
18	80
23	79
68	79
22	78
31	77
33	77
21	76
40	76

Beispiel	Sigma Inh. [%]
12	68
54	68
17	65
2	62
3	62
8	59
42	57
47	56
67	54
24	52
57	49
4	41
43	0

Der Nachweis für die neuroprotektive Wirkung *in vivo* wurde in einem Schlaganfallmodell an der Ratte durchgeführt. Dabei wird eine permanente focale cerebrale Ischämie durch die operative Occlusion der Arteria cerebri media (MCAO) induziert (basierend auf A. Tamura, D.I. Graham, J. McCulloch und G.M. Teasdale, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1 (1981) 53-60). Mit 5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (Beispiel 2) gelang es, das Läsionsvolumen deutlich und signifikant zu verkleinern.

10

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel I bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden können. Hierunter fallen beispielsweise: Status epileptikus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, 15 amyotrophe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke, globale cerebrale Ischämie bei Herzstillstand, Diabetische

Polyneuropathie, Tinnitus, perinatale Asphyxie, Psychose, Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte,
- 10 Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der
- 15 Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginäsäre, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten
- 20 werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder

25 Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompabilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

30 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder

35 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalosalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise 5 bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen 10 enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol 15 beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, 20 Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

25 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral - insbesondere auf dem Wege der Infusion - intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt 30 werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der 5 Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben 10 über der Tag zu verteilen.

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionssalze auch mit andersartigen Wirkstoffen kombiniert werden.

15

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

20

A) Tabletten pro Tablette

25

Wirkstoff	100 mg
Milchzucker	140 mg
Maisstärke	240 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Magnesiumstearat	5 mg
<hr/>	
	500 mg

30

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt 35 und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

70

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
5	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
10		<hr/> <hr/> 400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung

15 gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

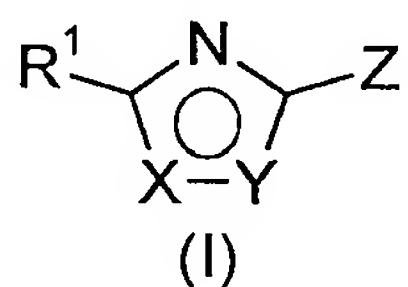
20 C) Ampullenlösung

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

25 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen
 30 enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

71
Patentansprüche

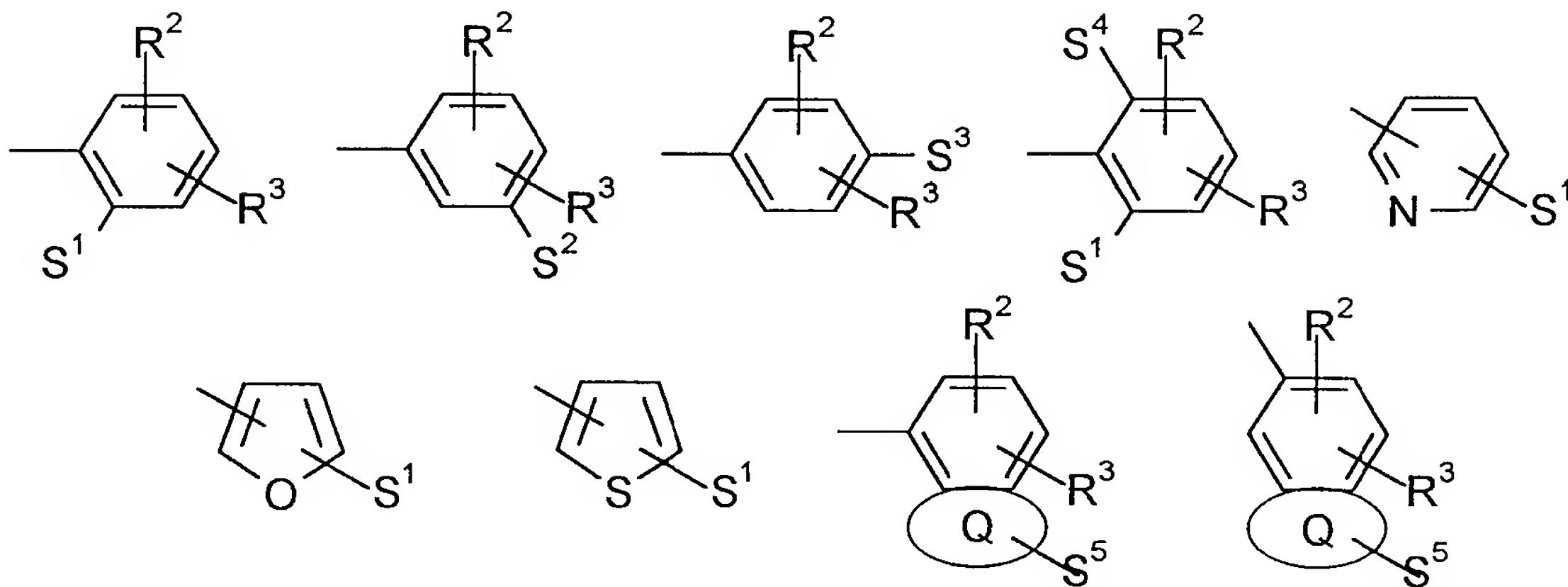
1) Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig
10 Sauerstoff oder Stickstoff sind;

Z ein Rest der Formel



15 worin

S¹ und S² ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und
20 B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-, C₂-C₁₀-Alkenylen- oder C₂-C₁₀-Alkinylen-Brücke repräsentieren können, die jeweils ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, C₆-C₁₀-Aryl, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann;

25 S¹ und S² ein Rest der Formel

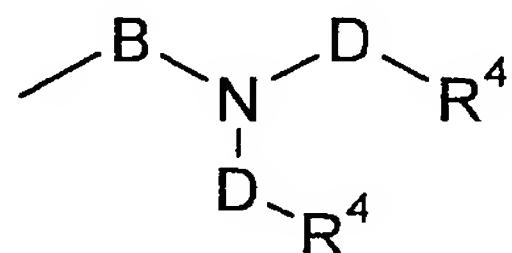


30

worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl-, C₅-C₆-Cycloalkenyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die jeweils ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, -CN, -CHO, -COR⁸, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷ oder Halogen substituiert sein kann,

5

S¹ und S² ein Rest der Formel

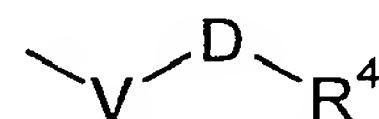


10

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

15

S¹ und S² ein Rest der Formel



20

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

25

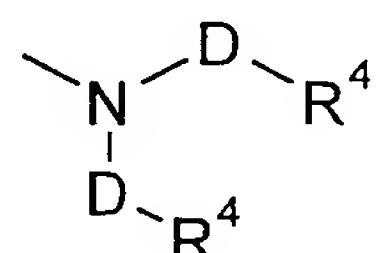
S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

30

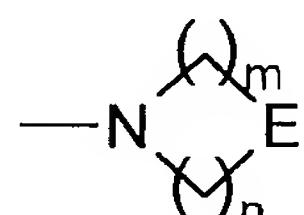
S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

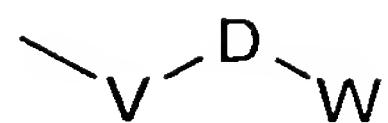
35

S¹ und S² ein Rest der Formel

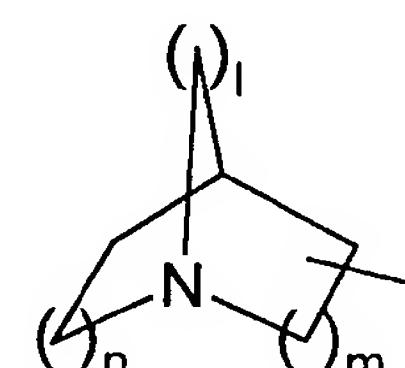
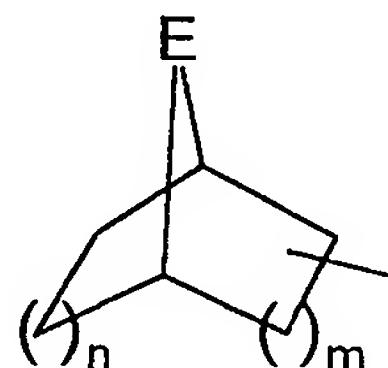
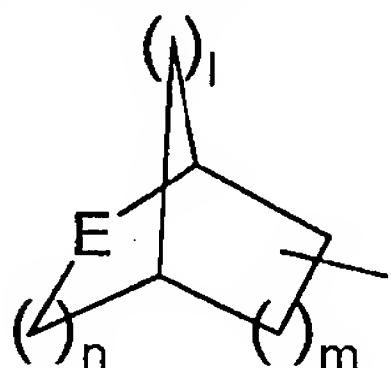


in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2), wobei der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, =O, -OR⁷, -OCOR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Reste;

73

S¹ und S² ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und
 W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷,
 5 C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest
 der Formel



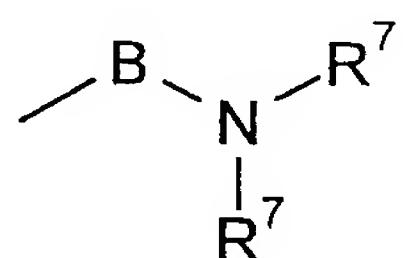
sein kann, in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und
 10 n,m, I = 0,1 oder 2 sein können, oder
 W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein
 oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder
 Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-
 Alkyl substituiert sein kann;

15

S¹ und S² ein Rest der Formel

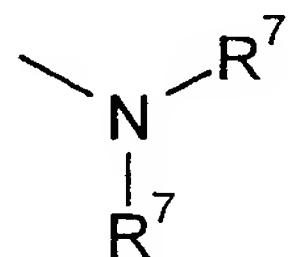
wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

20

S¹ und S² ein Rest der Formel

wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste
 R⁷ gleich oder verschieden sein können,

25

S¹ und S² ein Rest der Formel

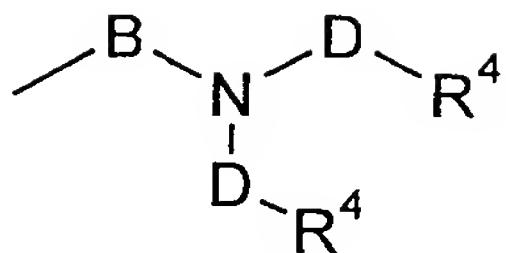
wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel

30

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



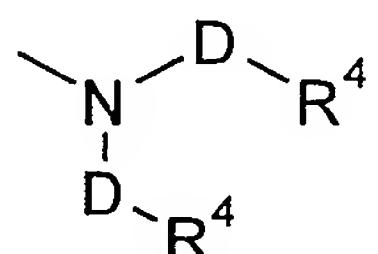
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

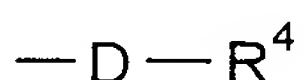
S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

Q einen ankondensierten, einfach oder mehrfach ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert sein kann;

S⁵ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

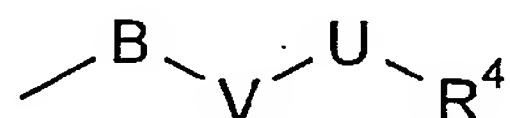
R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,

15 R¹ Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch einen Rest der Formel



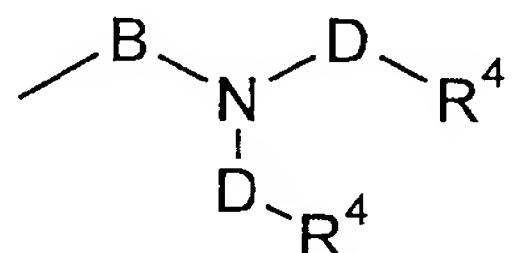
wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen, substituiert sein kann,

15 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



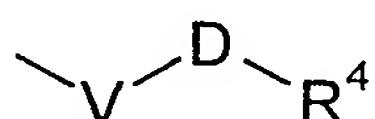
substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

20 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

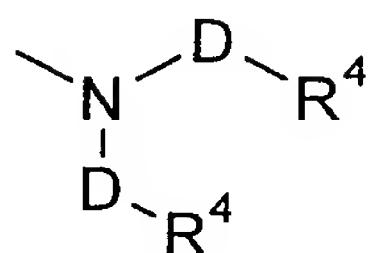
25 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

R¹

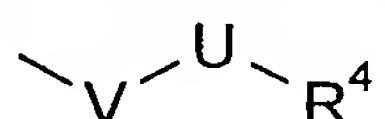
Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und
5 die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder
verschieden sind,

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel



10

substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung
aufweisen können,

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel

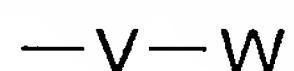


15

substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung
aufweisen;

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel



20

substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung
aufweisen;

R¹

Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆-
25 alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring

gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1

bis 4 C-Atomen substituiert sein kann durch einen oder mehrere,

bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO,

-COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste

R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸,

-CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶,

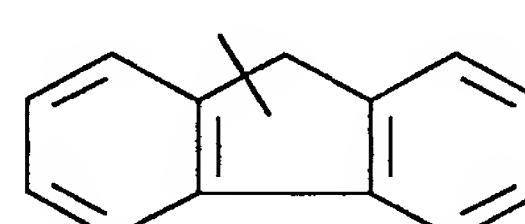
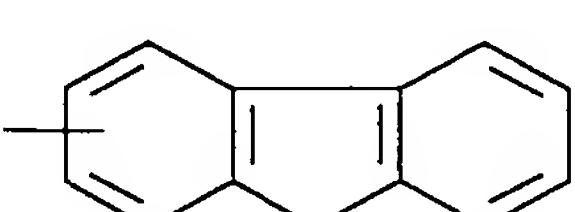
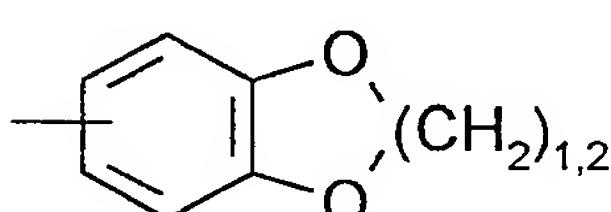
-NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷,

-OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder

30

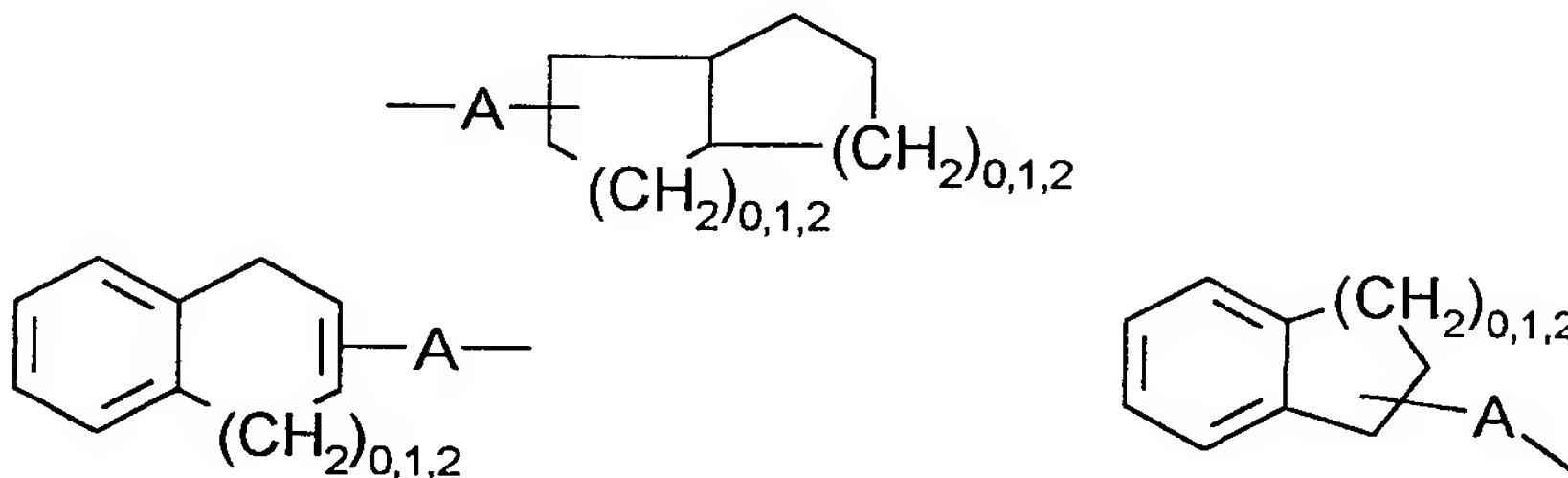
-SO₂NR⁵R⁶,

- R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-,
 5 C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest
 gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1
 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt
 einen - der Reste -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶,
 -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶,
 -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷,
 -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H,
 -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan,
 10
- R¹ einen Rest der Formel
 M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₂-C₆-
 Alkenyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl, M-NH-
 15 CO-C₁-C₆-Alkenyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl, M-C₂-C₆-Alkenylen-
 oder M-C₂-C₆-Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6
 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome
 aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und
 gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl,
 substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl,
 20 Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal,
 Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷
 oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
 25
- R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷,
 -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸,
 -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶,
 -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷,
 -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder
 30 1,3-Dioxan substituiert ist,
 R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter
 Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt
 Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,
 35 R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



R¹

ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



5

wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,

10

R¹ ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

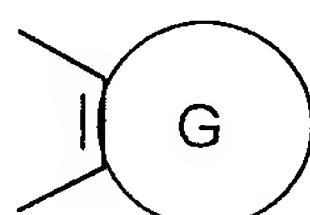
15

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können
 Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷, COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch
 -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷,
 -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷,
 -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷,
 -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen,
 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder

20

R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenoxy,

25

R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel

30

wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert ist;

- 5 R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 10 R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 15 R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenoxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 20 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 25 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 30 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
- 35 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

- 5 R⁴ ein C₁-C₁₀-Alkyloxy-, C₂-C₁₀-Alkenyloxy- oder C₂-C₁₀-Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,
- 10 R⁴ C₃-C₈-Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch = O, -OR⁷ oder OCOR⁷ substituiert ist ,
- 15 R⁴ ein Amin der Formel NR⁵R⁶,
- 15 R⁴ ein N-Oxid der Formel
- N⁺(R⁶)₂O⁻ ;
- 20 R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,
- 25 R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann;
- 30 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,
- 35

5 R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann, oder

10 R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann
- (CH₂)_n-Phenyl, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_nNH-C₁-C₄-Alkyl,
-(CH₂)_n-N(C₁-C₈-Alkyl)₂, -(CH₂)_n-NHCOOR⁷ (n = 1, 2, 3, 4,), Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,
-SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₂-R⁷, = O oder ein Ketal - bevorzugt -O-CH₂-CH₂-O-;

20 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃;

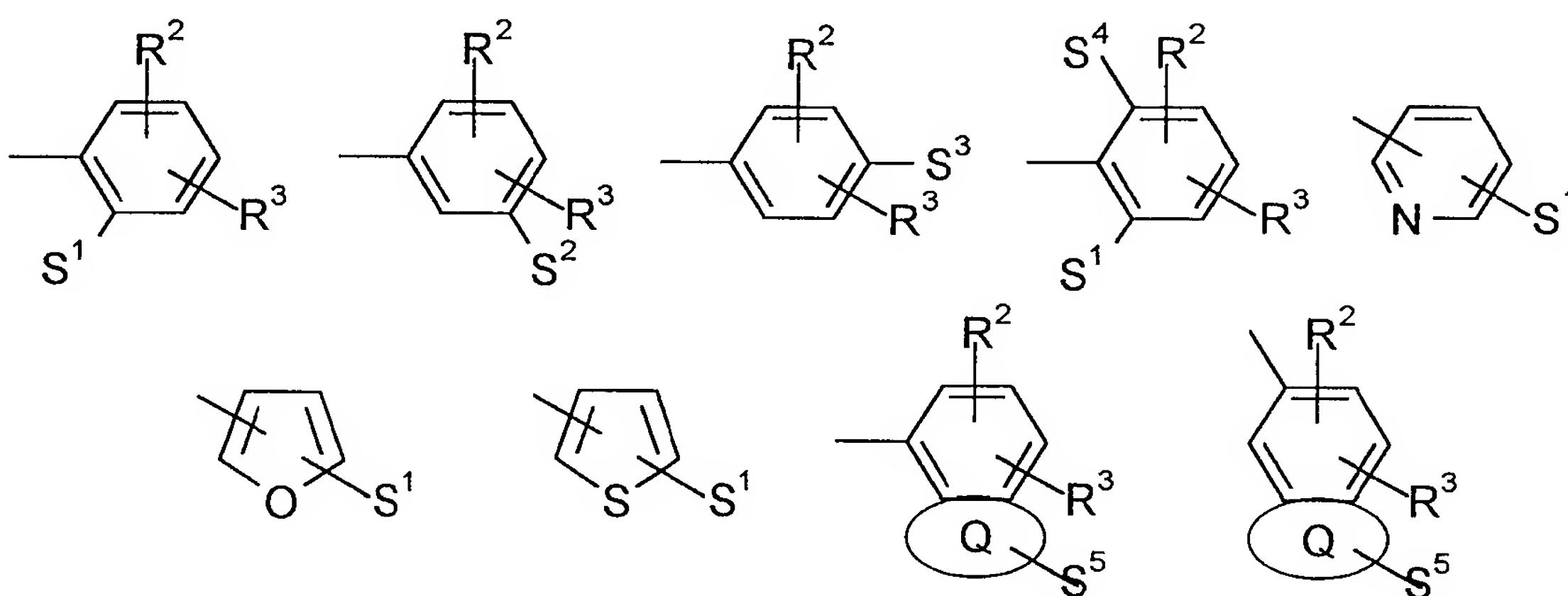
25 R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₆-Cycloalkyl;

30 R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

2) Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

Z ein Rest der Formel



10

worin

S¹ und S² ein Rest der Formel

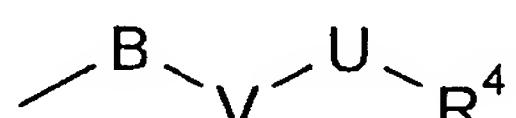


15

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die jeweils durch =O, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

20

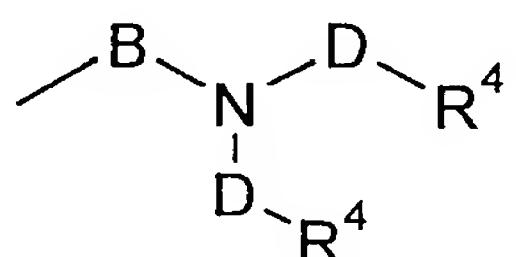
S¹ und S² ein Rest der Formel



25

worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

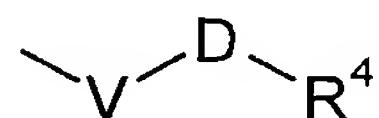
S¹ und S² ein Rest der Formel



83

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5 S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

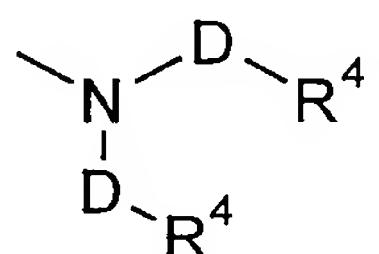
S¹ und S² ein Rest der Formel



10

wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

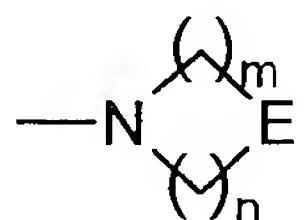
S¹ und S² ein Rest der Formel



15

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S¹ und S² ein Rest der Formel



20

in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

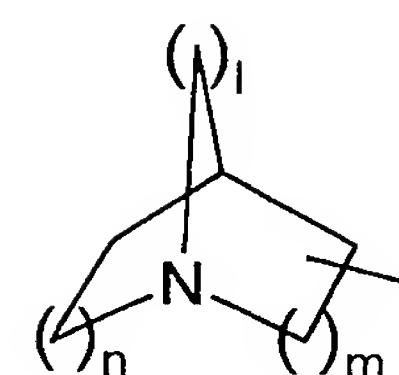
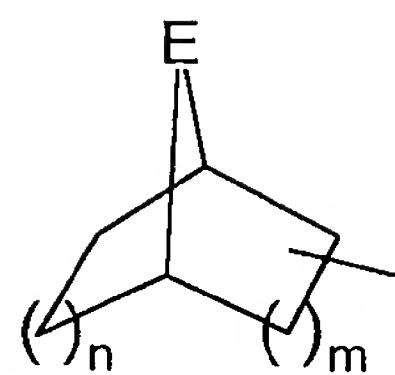
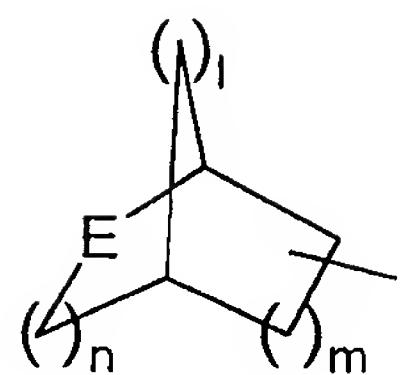
25 S¹ und S² ein Rest der Formel



30

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest der Formel

84



sein kann, wobei E Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet, $n, m, l = 0, 1$ oder 2 sein können, oder

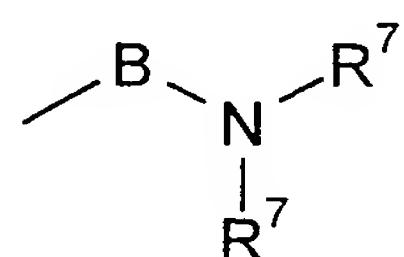
W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl substituiert sein kann;

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

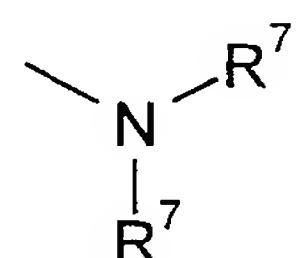
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



15

wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



20

wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

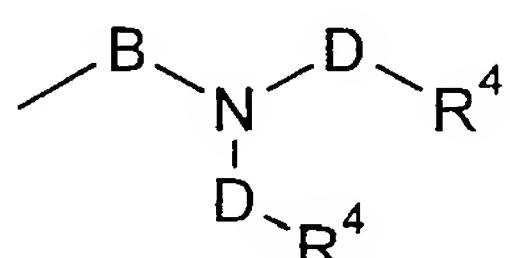
S^3 und S^4 ein Rest der Formel



25

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S^3 und S^4 ein Rest der Formel



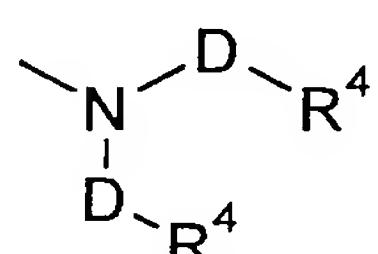
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5 S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



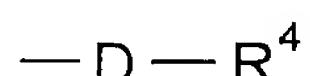
10

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5, 6 oder 7-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

20

S⁵ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

25

R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch -OR⁷, -NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -COOR⁷ substituiert sein kann,

30

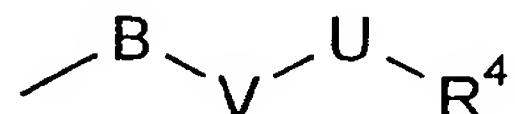
R¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂, -OR⁷ oder durch einen Rest der Formel

35



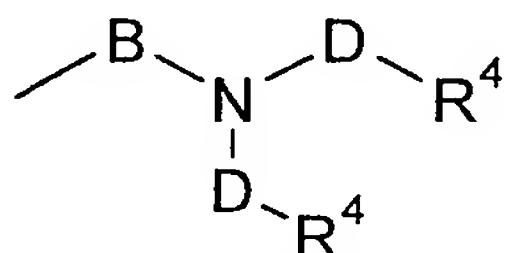
wobei B, V und D die oben angegebene Bedeutung aufweisen, substituiert sein kann,

5 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



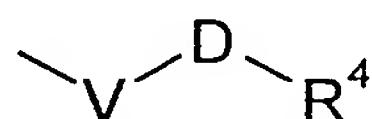
substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

10 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



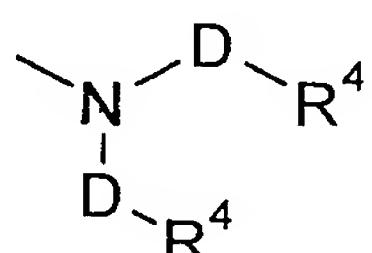
substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

15 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



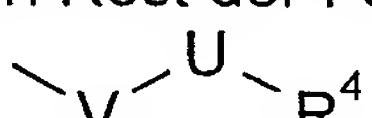
20 substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



25 substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

30 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel

$$-\text{V}-\text{W}$$

substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

5

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

10

R¹

Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₄-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷,

15

R¹

einen Rest der Formel

M-, M-C₁-C₄-Alkyl-, M-C₂-C₄-Alkenyl- oder M-C₂-C₄-Alkinyl-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -OR⁷, -NR⁵R⁶, oder =O substituiert sein kann,

20

R¹

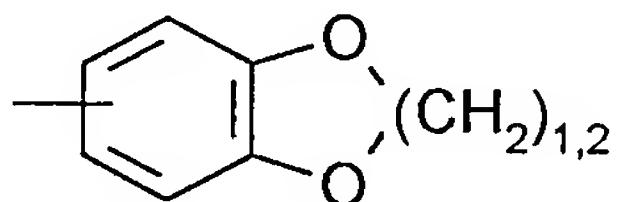
C₃-C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert ist, wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,

25

R¹

ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

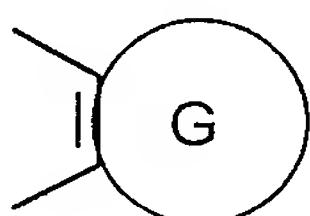
R¹ ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Methoxy substituierter Rest der Formel



5

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, bevorzugt Methyloxy, C₁-C₄-Alkyl,

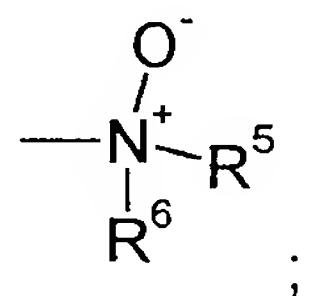
10 R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



15 wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

R⁴ OR⁷, CN oder NR⁵R⁶;

20 R⁴ ein N-Oxid der Formel



25 R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

30 R⁵ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl,

oder $-\text{NR}^7\text{R}^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann;

5 R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder $-\text{NR}^7\text{R}^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder

10 R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch Benzyl oder durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann;

15 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert durch OH, Methoxy oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, substituiert sein kann;

20 R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;

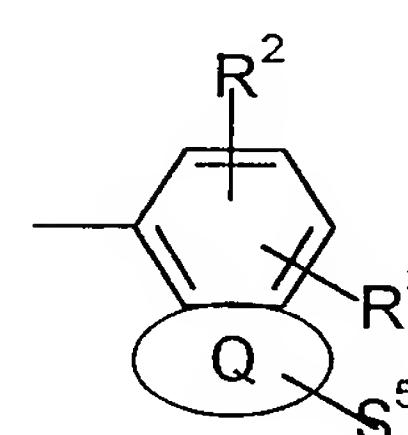
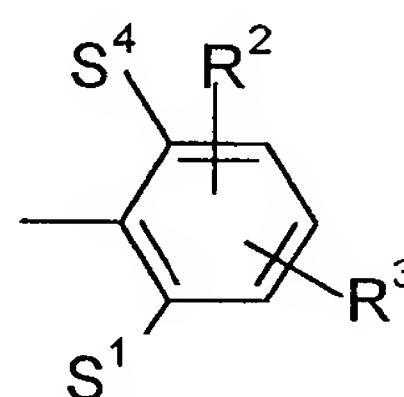
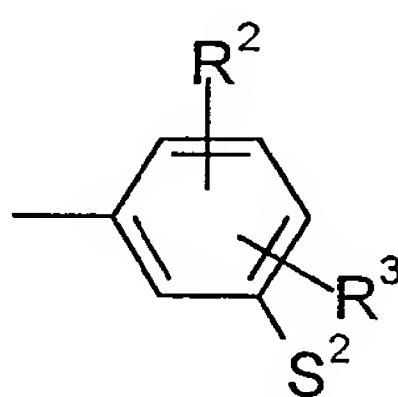
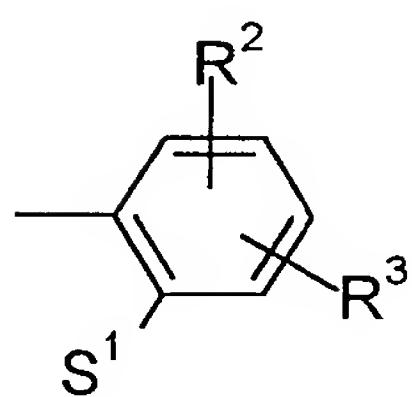
25 R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

90

- 3) Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

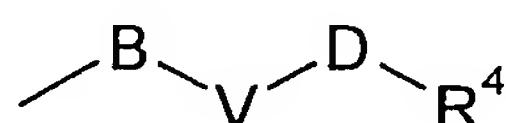
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,
5

Z ein Rest der Formel



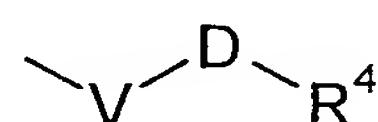
10 worin

S¹ ein Rest der Formel



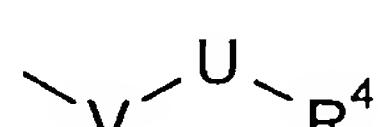
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und
15 B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die durch =O, -OR⁷, Phenyl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

20 S¹ ein Rest der Formel



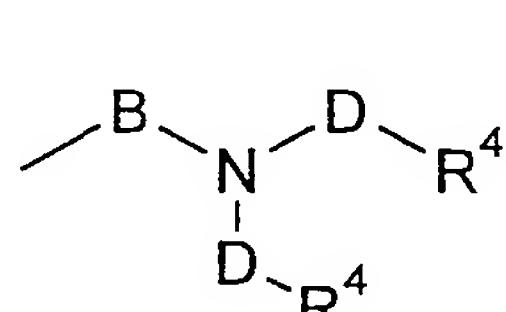
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S¹ ein Rest der Formel



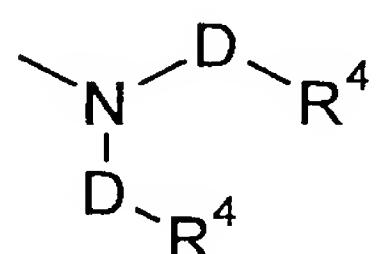
25 worin V die zuvor genannte Bedeutung aufweisen kann und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder Phenyl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

30 S¹ ein Rest der Formel



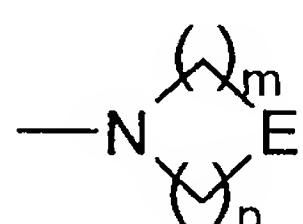
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5 S1 ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

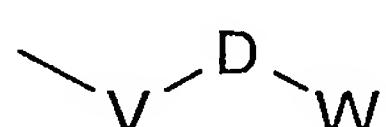
10 S1 ein Rest der Formel



in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

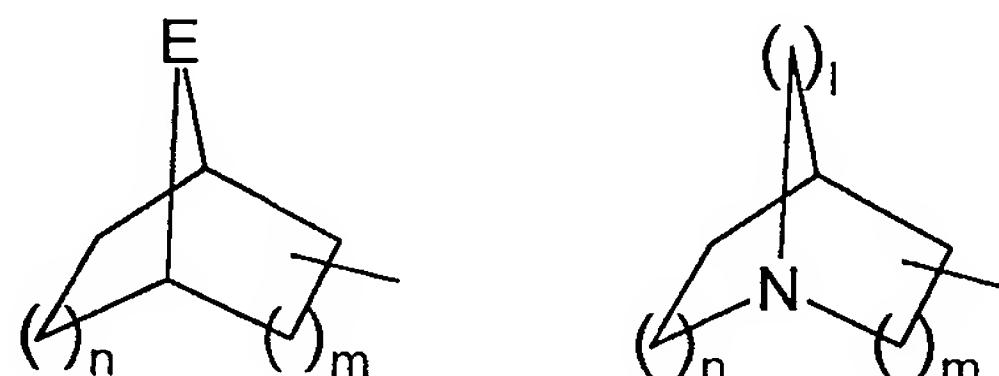
15

S1 ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest der Formel

20



25

sein kann, wobei E Sauerstoff oder NR⁷ bedeutet, n,m, l = 0,1 oder 2 sein können, oder

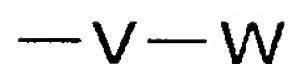
W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

30

92

S1

ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

5 S2

ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

10 S4

ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

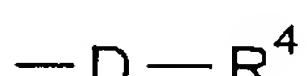
15 Q

ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5 oder 6-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

20

S5

ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

25

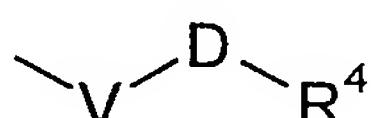
R¹

Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NMe₂, NEt₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

30

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel



35

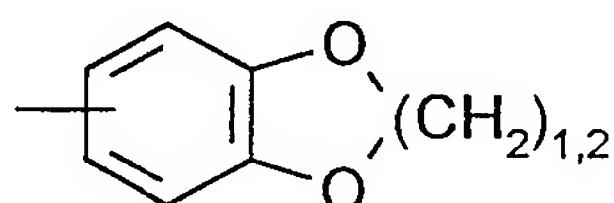
substituiert ist, mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,

5 R¹ ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein kann,

10 R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert sind,

15 R¹ Norbornan, Norbornen, Dicyclopropylmethyl, Adamantan oder Noradamantan, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,

R¹ ein Rest der Formel



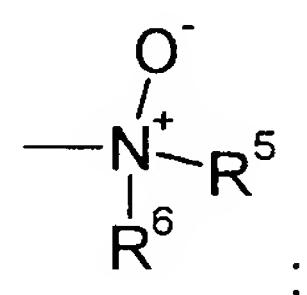
20 R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Methoxy oder Hydroxy substituiert sein kann;

25 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

R⁴ Hydroxy, CN oder NR⁵R⁶;

30 R⁴ ein N-Oxid der Formel



R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

oder

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff

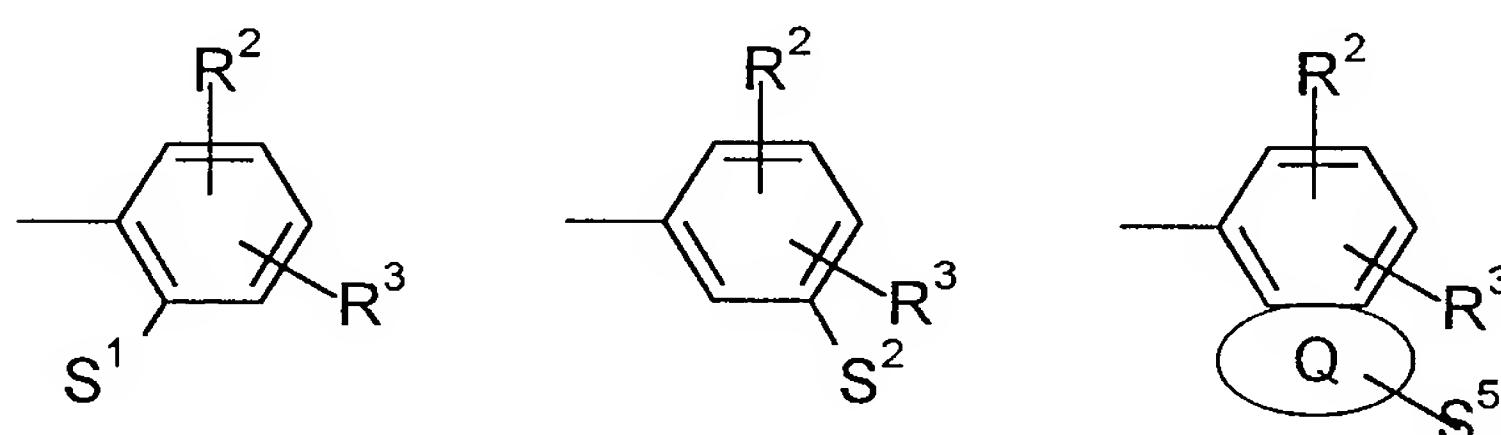
oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus ein oder mehrfach durch Methyl substituiert sein kann;

5 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃,
bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
10 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

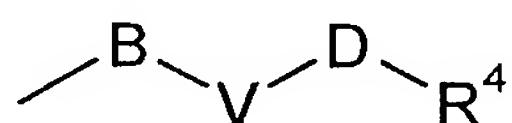
15 X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

20 Z ein Rest der Formel



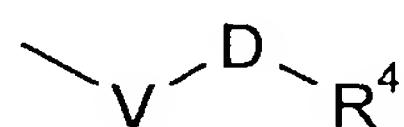
worin

25 S¹ ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet, B -CH₂- ist und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

30 S¹ ein Rest der Formel



worin V und D die zuvor genannte Bedeutung aufweisen,

35 S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

95

S1 ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierter Rest der Formel

5

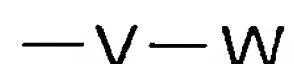


sein kann,

oder

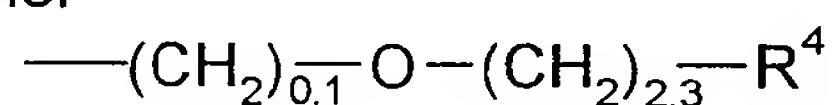
10 W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

S1 ein Rest der Formel



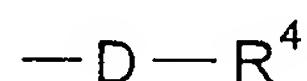
15 wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S2 ein Rest der Formel



20 Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigten 5 oder 6-gliedriger Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann;

S5 ein Rest der Formel



25 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

30 R1 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NMe₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

- R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

$$-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2,3}-\text{R}^4$$

 substituiert ist,
- 5 R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,
- 10 R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,
- 15 R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;
- R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;
- R³ Wasserstoff;
- 20 R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
- R⁴ CN, NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel

$$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ || \\ \text{---N}^+ \text{---} \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array};$$
- 25 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
- R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
- 30 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

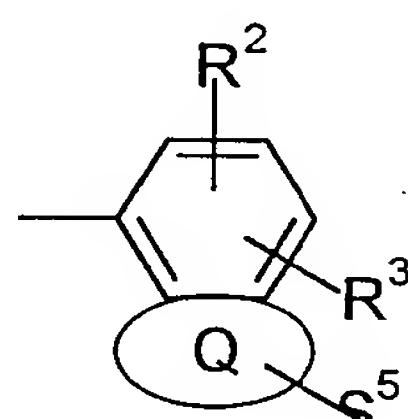
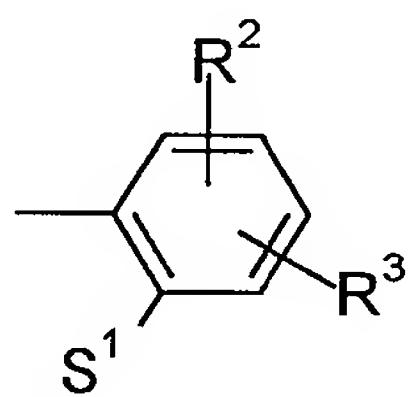
97

5) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

5

Z ein Rest der Formel



worin

10

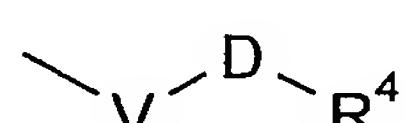
S^1 ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet, B -CH₂- ist und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

15

S^1 ein Rest der Formel

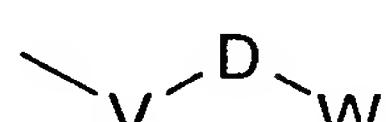


worin V und D die zuvor genannte Bedeutung aufweisen,

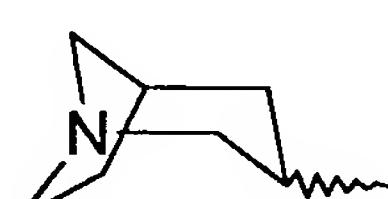
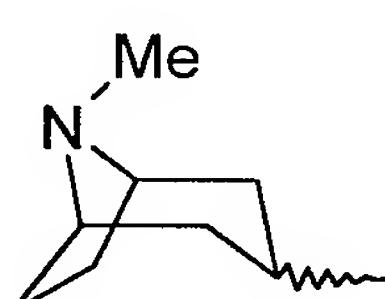
20

S^1 Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S^1 ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierter Rest der Formel



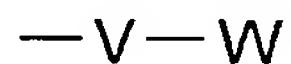
30

sein kann,

oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

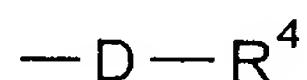
S¹ ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5 oder 6-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann;

S⁵ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NMe₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

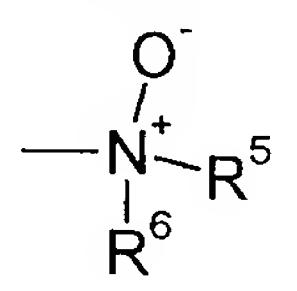
R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

R⁴ CN, NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel



99

R⁴ N-Morpholiny, N-Pyrrolidiny, N-Piperidiny, N-Piperaziny, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

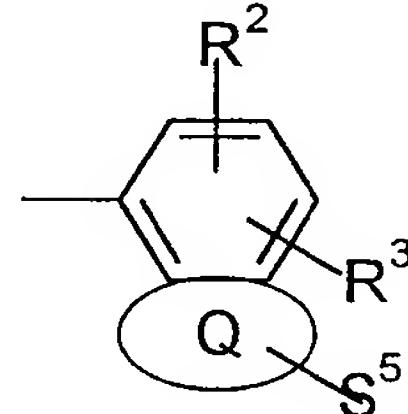
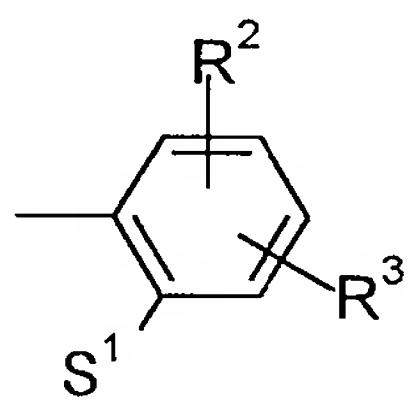
R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15) 6) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

Z ein Rest der Formel



worin

S¹ ein Rest der Formel



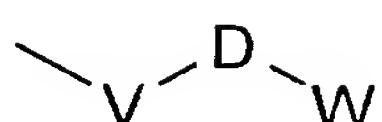
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹

ein Rest der Formel

100



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und
W ein Rest der Formel

5



oder

10 W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

S¹

ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

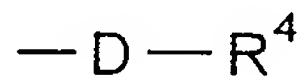
15

Q

ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

S⁵

ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

25

R¹

Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, -CF₃ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

30

R¹

Furan, Thiophen oder Pyridin, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R²

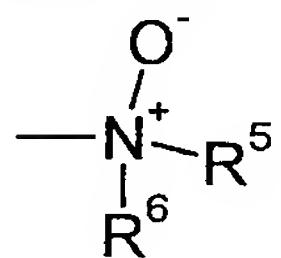
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methyloxy oder Hydroxy;

R³

Wasserstoff;

101

R^4 NR^5R^6 oder ein N-Oxid der Formel



R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

5

R^5 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

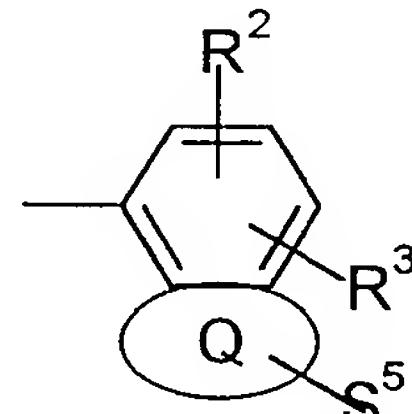
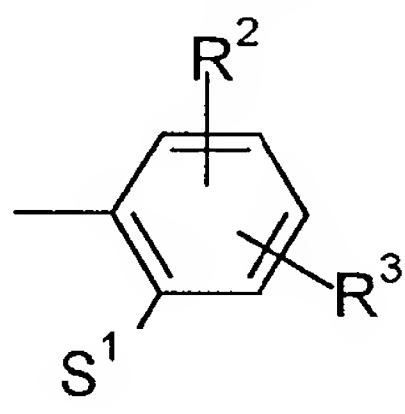
10 R^7 Wasserstoff; Methyl oder Ethyl, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

7) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig
20 Sauerstoff oder Stickstoff sind,

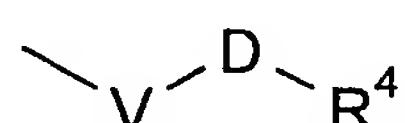
Z ein Rest der Formel



worin

25

S^1 ein Rest der Formel

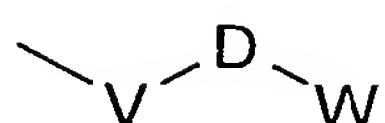


worin V Sauerstoff bedeutet und D eine der Gruppen $-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CO-$ sein kann;

30

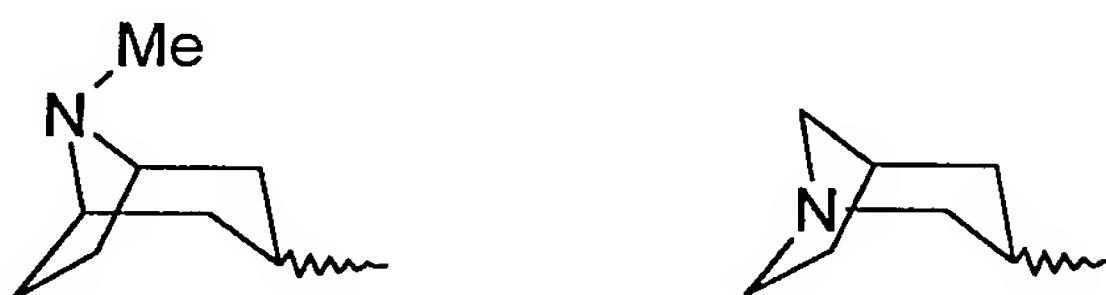
S^1 N-Piperazinyl, 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

102

S¹ ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und
W ein Rest der Formel

5



oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

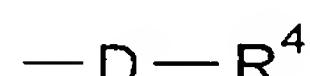
10

S¹ ein Rest der Formel

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

15

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der als Heteroatom Sauerstoff enthält;

S⁵ ein Rest der Formel

20

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹ Phenyl, das ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, -CF₃, Hydroxy, Methyloxy oder Ethyloxy substituiert sein kann,

25

R¹ Furan, Thiophen oder Pyridin;R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;

30

R³ Wasserstoff;R⁴ NR⁵R⁶,

35

R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl oder 4-Methylpiperazin-1-yl;

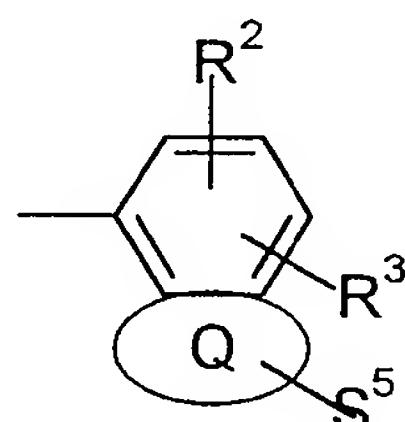
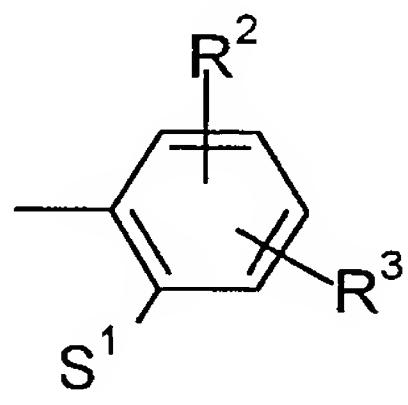
103

- R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;
- R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10 8) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

15 Z ein Rest der Formel



worin

20 S¹ einer der Reste

-O-CH₂-CH₂-R⁴, -O-CH₂-C(CH₃)H-R⁴, -O-C(CH₃)H-CH₂-R⁴ oder -CH₂-CH₂-CO-R⁴ sein kann;

25 S¹ 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹ einer der Reste

-O-CH₂-W oder -O-W sein kann, wobei

30 W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der als Heteroatom Sauerstoff enthält;

35 S⁵ ein Rest der Formel -CH₂-R⁴;

R¹ Phenyl, das ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, -CF₃, Hydroxy, Methyloxy oder Ethyloxy substituiert sein kann,

5 R¹ Thiophen;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;

R³ Wasserstoff;

10 R⁴ NR⁵R⁶,

R⁴ N-Pyrrolidinyl oder N-Piperidinyl;

15 R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20 9) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 8 als Arzneimittel.

25 10) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 8 als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung.

11) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
30 neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese.

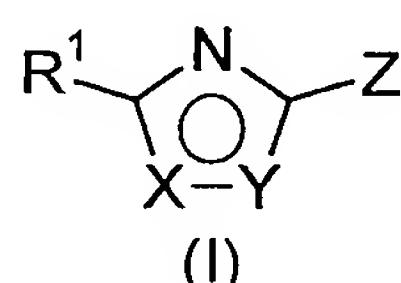
12) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 8 zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie
35 Gehirnischämie verschiedener Genese.

13) Verfahren zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese welches die Verabreichung einer

wirksamen Dosis einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 8 umfaßt.

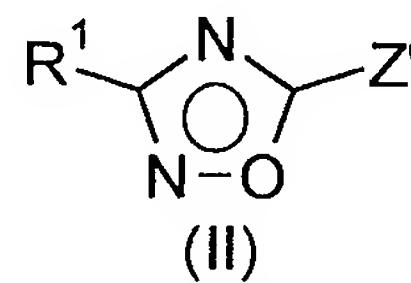
- 14) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 15) Verfahren zur Herstellung von Oxadiazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),

worin

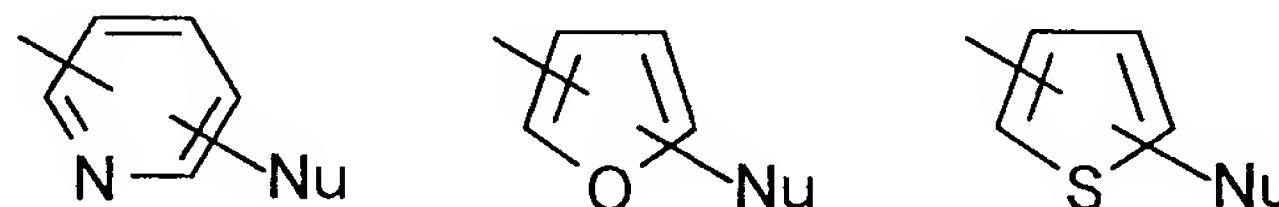
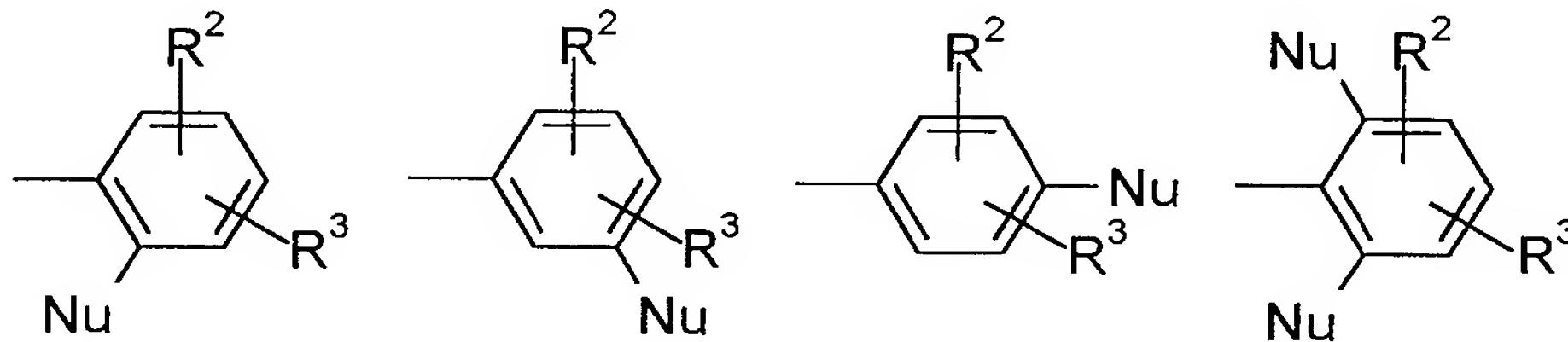


a) X Stickstoff und Y Sauerstoff bedeuten und R¹ und Z die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannte Bedeutung aufweisen,

dadurch gekennzeichnet, daß ein Oxadiazol-Derivat der allgemeinen Formel (II)



worin R¹ die in den Anprüchen 1 bis 8 genannte Bedeutung hat und Z' einen Rest der Formel



darstellt,

Nu eine nukleophile Gruppe der Formel VH oder B-VH repräsentiert wobei

V, B, R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannte Bedeutung aufweisen,

106

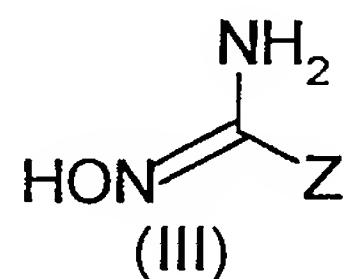
unter basischen Reaktionsbedingungen mit Elektrophilen der allgemeinen Formel



wobei L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder auch p-Toluolsulfonyl darstellt und D und R⁴ eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Bedeutungen aufweisen,

umgesetzt wird.

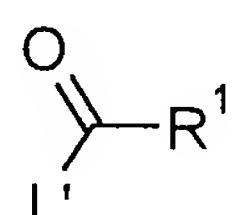
b) X Sauerstoff und Y Stickstoff bedeuten und R¹ und Z die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannte Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß ein aromatisches Hydroxylamin der allgemeinen Formel (III)



wobei

Z die in den Ansprüchen 1 bis 8 dargestellte Bedeutung aufweist,

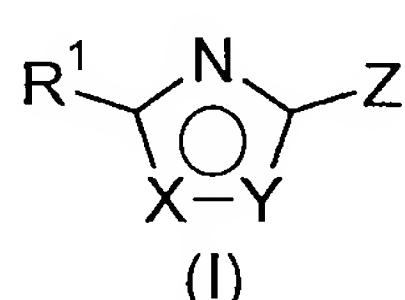
mit Carbonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel



wobei L' beispielsweise Chlor, Brom oder Alkyloxy bedeutet und R¹ die zuvor genannte Bedeutungen aufweist,

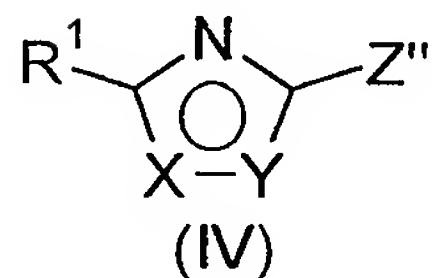
umgesetzt wird.

16) Verfahren zur Herstellung von Oxadiazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),



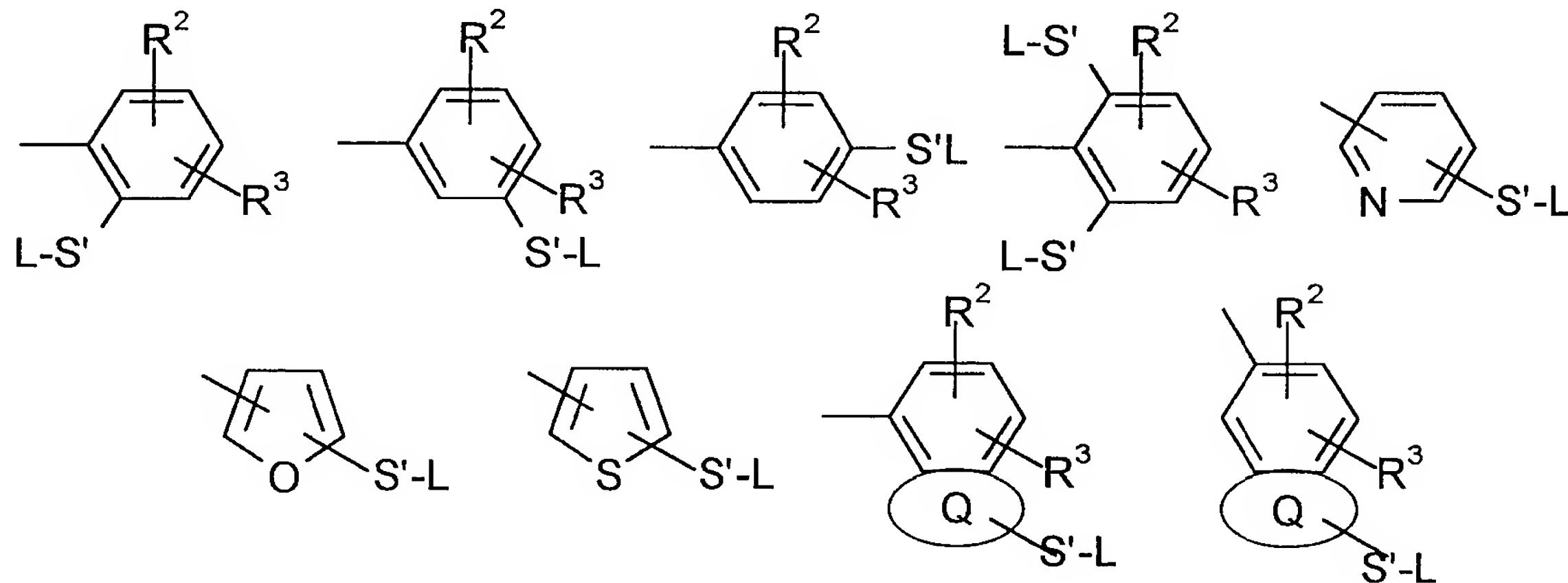
worin X, Y, R¹ und Z die in den Anprüchen 1 bis 8 genannte Bedeutung aufweisen,

dadurch gekennzeichnet, daß ein Oxadiazol-Derivat der allgemeinen Formel (IV)



5

worin Z'' einen Rest der Formel



10

darstellt, wobei S' einen Rest der Formel

-B-V-D- oder -V-D-

repräsentiert, L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod,
15 Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolmethansulfonyl bedeutet und B, V, D, R^1 , R^2 und R^3 die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannte Bedeutung aufweisen,

mit einem Nukleophil der Formel



20 wobei R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen aufweisen kann,

umgesetzt wird.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D271/06 C07D413/04 C07D413/12 C07D451/06 C07D471/08
A61K31/41 // (C07D471/08, 221:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 504 574 A (WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 September 1992 see page 2, line 1 - page 3, line 12; claims 1,10,17; tables 4-6 ---	1,2,11, 14,15
X	WO 93 02677 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 18 February 1993 siehe Seite 12, Beispiel E14 see claims 1,2,9,10 ---	1,11,14
X	EP 0 384 310 A (BASF AG) 29 August 1990 see claim 1 ---	1,15
X	DE 25 32 742 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.) 12 February 1976 see examples 1A,1C ---	1,15
		-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

^o Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

19 January 1998

Date of mailing of the international search report

- 3 - 02 - 1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05693

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 01 107 A (BAYER AG) 20 July 1995 see page 2, line 14 - line 46 ---	1
X	DE 44 01 108 A (BAYER AG) 20 July 1995 see page 2, line 13 - line 51 ---	1
X	EP 0 091 726 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 19 October 1983 see claims 1,2 ---	1
X	EP 0 276 432 A (CIBA-GEIGY AG) 3 August 1988 see example 1.3C; tables 1,2 ---	1
P,X	DE 195 28 189 A (BASF AG) 6 February 1997 see claims 1,6,7 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/05693**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Note: although claim(s) 9, 10, 12 and 13 refer(s) to a treatment method to be applied to human/animal bodies, the search was made based on the indicated effects of the compound.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05693

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 504574 A	23-09-92	JP 4295470 A CA 2060569 A DE 69208490 D DE 69208490 T US 5356916 A	20-10-92 23-09-92 04-04-96 11-07-96 18-10-94
WO 9302677 A	18-02-93	AU 2363492 A EP 0596933 A JP 6509574 T US 5492919 A	02-03-93 18-05-94 27-10-94 20-02-96
EP 384310 A	29-08-90	DE 3905242 A DE 59006329 D JP 2255666 A US 5104991 A	23-08-90 11-08-94 16-10-90 14-04-92
DE 2532742 A	12-02-76	US 4003909 A AR 208708 A AU 8167675 A BE 831577 A DK 330875 A FR 2282879 A GB 1490406 A JP 51105067 A NL 7507927 A SE 7508345 A ZA 7503430 A	18-01-77 28-02-77 02-12-76 17-11-75 23-01-76 26-03-76 02-11-77 17-09-76 26-01-76 23-01-76 25-08-76
DE 4401107 A	20-07-95	AU 1455195 A CA 2181180 A CN 1138857 A WO 9519354 A EP 0740664 A FI 962858 A HU 74716 A JP 9507497 T NO 962951 A ZA 9500306 A	01-08-95 20-07-95 25-12-96 20-07-95 06-11-96 15-07-96 28-02-97 29-07-97 04-09-96 21-09-95
DE 4401108 A	20-07-95	AU 1455095 A	01-08-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern: al Application No

PCT/EP 97/05693

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4401108 A		CA 2181184 A CN 1138858 A WO 9519353 A EP 0740663 A FI 962857 A HU 74714 A JP 9507496 T NO 962952 A ZA 9500305 A	20-07-95 25-12-96 20-07-95 06-11-96 15-07-96 28-02-97 29-07-97 12-07-96 21-09-95
EP 91726 A	19-10-83	AU 560436 B AU 1148383 A CA 1293249 A DE 3378534 A US 4618617 A	09-04-87 08-09-83 17-12-91 29-12-88 21-10-86
EP 276432 A	03-08-88	AU 8246587 A DK 650787 A US 4871753 A JP 63162680 A ZA 8709329 A	16-06-88 13-06-88 03-10-89 06-07-88 13-06-88
DE 19528189 A	06-02-97	AU 6735696 A WO 9705124 A	26-02-97 13-02-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat...les Aktenzeichen

PCT/EP 97/05693

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
 IPK 6 C07D271/06 C07D413/04 C07D413/12 C07D451/06 C07D471/08
 A61K31/41 // (C07D471/08, 221:00, 209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 504 574 A (WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23.September 1992 siehe Seite 2, Zeile 1 - Seite 3, Zeile 12; Ansprüche 1,10,17; Tabellen 4-6 ---	1,2,11, 14,15
X	WO 93 02677 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 18.Februar 1993 siehe Seite 12, Beispiel E14 siehe Ansprüche 1,2,9,10 ---	1,11,14
X	EP 0 384 310 A (BASF AG) 29.August 1990 siehe Anspruch 1 ---	1,15
X	DE 25 32 742 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.) 12.Februar 1976 siehe Beispiele 1A,1C ---	1,15
		-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

2

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19.Januar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 3 -02- 1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern als Aktenzeichen

PCT/EP 97/05693

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 01 107 A (BAYER AG) 20.Juli 1995 siehe Seite 2, Zeile 14 - Zeile 46 ---	1
X	DE 44 01 108 A (BAYER AG) 20.Juli 1995 siehe Seite 2, Zeile 13 - Zeile 51 ---	1
X	EP 0 091 726 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 19.Oktober 1983 siehe Ansprüche 1,2 ---	1
X	EP 0 276 432 A (CIBA-GEIGY AG) 3.August 1988 siehe Beispiel 1.3C; Tabellen 1,2 ---	1
P,X	DE 195 28 189 A (BASF AG) 6.Februar 1997 siehe Ansprüche 1,6,7 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05693

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 9, 10, 12 und 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 97/05693

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 504574 A	23-09-92	JP 4295470 A CA 2060569 A DE 69208490 D DE 69208490 T US 5356916 A	20-10-92 23-09-92 04-04-96 11-07-96 18-10-94
WO 9302677 A	18-02-93	AU 2363492 A EP 0596933 A JP 6509574 T US 5492919 A	02-03-93 18-05-94 27-10-94 20-02-96
EP 384310 A	29-08-90	DE 3905242 A DE 59006329 D JP 2255666 A US 5104991 A	23-08-90 11-08-94 16-10-90 14-04-92
DE 2532742 A	12-02-76	US 4003909 A AR 208708 A AU 8167675 A BE 831577 A DK 330875 A FR 2282879 A GB 1490406 A JP 51105067 A NL 7507927 A SE 7508345 A ZA 7503430 A	18-01-77 28-02-77 02-12-76 17-11-75 23-01-76 26-03-76 02-11-77 17-09-76 26-01-76 23-01-76 25-08-76
DE 4401107 A	20-07-95	AU 1455195 A CA 2181180 A CN 1138857 A WO 9519354 A EP 0740664 A FI 962858 A HU 74716 A JP 9507497 T NO 962951 A ZA 9500306 A	01-08-95 20-07-95 25-12-96 20-07-95 06-11-96 15-07-96 28-02-97 29-07-97 04-09-96 21-09-95
DE 4401108 A	20-07-95	AU 1455095 A	01-08-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05693

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4401108 A		CA 2181184 A CN 1138858 A WO 9519353 A EP 0740663 A FI 962857 A HU 74714 A JP 9507496 T NO 962952 A ZA 9500305 A	20-07-95 25-12-96 20-07-95 06-11-96 15-07-96 28-02-97 29-07-97 12-07-96 21-09-95
EP 91726 A	19-10-83	AU 560436 B AU 1148383 A CA 1293249 A DE 3378534 A US 4618617 A	09-04-87 08-09-83 17-12-91 29-12-88 21-10-86
EP 276432 A	03-08-88	AU 8246587 A DK 650787 A US 4871753 A JP 63162680 A ZA 8709329 A	16-06-88 13-06-88 03-10-89 06-07-88 13-06-88
DE 19528189 A	06-02-97	AU 6735696 A WO 9705124 A	26-02-97 13-02-97